



T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALZHEIMER VE DEMANS HASTALIĞI İÇİN BİTKİ
EKSTRAKLARINDAN YENİ ADAY İLAÇ MOLEKÜLÜ ELDESİ**

SENA VARDARLI

Tez Danışmanı

Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2021

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALZHEIMER VE DEMANS HASTALIĞI İÇİN BİTKİ
EKSTRAKTLARINDAN YENİ ADAY İLAÇ MOLEÜLÜ ELDESİ

SENA VARDARLI

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2021

ÖZET

ALZHEIMER VE DEMANS HASTALIĞI İÇİN BİTKİ EKSTRAKTLARINDAN YENİ ADAY İLAÇ MOLEKÜLÜ ELDESİ

Demans, hafıza, konuşma, dil becerileri, yürütücü ve görsel-uzamsal işlev, psikoloji dahil olmak üzere iki veya daha fazla alanda, günlük hayatımızdaki temel aktiviteleri yerine getirebilme kabiliyetinin kaybına sebep olan klinik bir sendromdur. Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın sebebi olarak görülür. Günümüzde Alzheimer ve demans hastalıkları için kesin bir tedavi ve ilaç bulunamamıştır.

Öncelikle; Asetilkolinesteraz inhibitörlü 3 adet Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaç molekülü; Donepezil, Rivastigmin, Takrin, 3 adet Demans hastalığı tedavisinde kullanılan ilaç molekülü; Donepezil, Rivastigmin, Galantamin molekülleri bulundu.

Ardından Dr.Duke sitesinden Anti-Alzheimer ve Anti-Demans bitki aktif molekküllerinin araştırıldı ve Alzheimer hastalığı için 19 adet bitki aktif molekülü ve Demans hastalığı için 13 adet bitki aktif molekülü bulundu. Bulunan 32 adet Bitki moleküllerinin konformer taramaları için Spartan'14 programında Molecular Mechanics/MMFF metodu kullanıldı. Ardından Semi-Empirical/PM6 metodu ile optimize edilen moleküllerin enerji, logP, polarizability, hacim, dipol momenti ve ağırlık parametreleri elde edildi ve tablo yapıldı. Konforme edilen moleküllerin en kararlı molekül optimizesi Semi-Empirical/PM6 metodu ile bulundu.

Ardından; Asetilkolinesteraz inhibitörüne ait X-Ray kristal yapısı, 2 Å altında çözünürlük ve Homo Sapiens niteliklerine uygun 1DX4 kodlu yapı seçildi, X,Y,Z bağlanma koordinatları belirlendi ve kaydedildi.

Son olarak docking işlemleri gerekli prosesler uygulanarak yapıldıktan sonra elde ettiğimiz veriler tablolar ve şekiller halinde gösterildi.

Sonuç olarak Alzheimer hastalığı için 5 adet yeni aday ilaç molekülü bulundu; Beta Turmerone, Glabridin, Huperzine-A, Huperzine-B, Physostigmine. Demans hastalığı için 3 adet yeni aday ilaç molekülü bulundu; Glabridin, Isorhynchophylline, Rhynchophylline.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Demans, Asetilkolinesteraz, 1DX4, Docking

ABSTRACT

NEW CANDIDATE DRUG MOLECULE FROM PLANT EXTRACTS FOR ALZHEIMER AND DEMANTIA

Dementia is a clinical syndrome that causes the loss of the ability to perform basic activities in our daily life in two or more areas, including memory, speech, language skills, executive and visual-spatial function, psychology. Alzheimer's disease is seen as the most common cause of dementia. Currently, there is no definitive treatment or medicine for Alzheimer's and dementia diseases.

Firstly; Acetylcholinesterase inhibitor 3 drug molecules used in the treatment of Alzheimer's disease; Donepezil, Rivastigmine, Tacrin, 3 drug molecules used in the treatment of dementia; Donepezil, Rivastigmine, Galantamine molecules were found.

Afterwards, Anti-Alzheimer 's and antidementia active molecules were searched on Dr. Duke site and 19 plant active molecules for Alzheimer's disease and 13 plant active molecules for Dementia were found. For conformer screening of 32 plant molecules found, Molecular Mechanics / MMFF method was used in Spartan'14 program. Then, energy, logP, polarizability, volume, dipole moment and weight parameters of molecules optimized by Semi-Empirical/PM6 method were obtained and a table was made. The most stable molecule optimization of the comfortable molecules was found with the Semi-Empirical/PM6 method.

Next; X-Ray crystal structure of the acetylcholinesterase inhibitor, resolution below 2 Å and the 1DX4 coded structure suitable for the characteristics of Homo Sapiens was selected, the X, Y, Z binding coordinates were determined and recorded.

Finally, after the docking operations were carried out by applying the necessary processes, the data we obtained were shown in tables and figures.

As a result, 5 new candidate drug molecules for Alzheimer's disease were found; Beta Turmerone, Glabridin, Huperzine-A, Huperzine-B, Physostigmine. 3 new candidate drug molecules were found for dementia; Glabridin, Isorhynchophylline, Rhynchophylline.

Keywords: Alzheimer, Dementia, Acetylcholinesterase, 1DX4, Docking

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi gördüğüm süre boyunca ve tez çalışmalarımın her aşamasında değerli bilgileri, katkıları ve deneyimiyle bana yol gösteren, her daim beni çalışmaya teşvik eden ve güven veren, vakit ayıran değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENİSOĞLU ATALAY'a en derin teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimi gördüğüm süre boyunca emeği geçen bütün değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans eğitimim boyunca attığım tüm adımlarda yanımda yer alan, hayallerimi gerçekleştirmem için desteklerini gösteren sevgili aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.



BEYAN

Bu projenin kendi bitirme projem olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, projedeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, proje kapsamında elde edilmeyen bütün bilgilere ve yorumlara da kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

23.01.2021

SENA VARDARLI

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Demans.....	2
2.1.2. Demansta Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	3
2.1.3. Demans Tedavisine Yönelik İlaçlar.....	4
2.2.1. ALZHEIMER.....	5
2.2.2. Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	6
2.3 KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ.....	8
2.3.1. Asetilkolinesteraz.....	8
2.3.2. Rivastigmin.....	9
2.3.3. Takrin.....	12
2.3.4. Donepezil.....	13
2.4.1. İLAÇ ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ.....	14
2.4.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (Qsar).....	14
2.4.3. Moleküler Docking.....	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1.1. Molekül Setlerinin Spartan'14 Programında İncelenmesi.....	16
3.1.2. Molekül Setinin Konformer Analizi.....	16
3.1.3. Konformer Analizi Yapılan Molekülün Optimize Edilmesi.....	16
3.2. ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRÜ VE BİTKİ AKTİFLERİNİN AUTODOCK PROGRAMI İLE HAZIRLANMASI	17
3.2.1. Discovery Studio Visualer Programı İçin Hazırlanması.....	17
3.2.2. X, Y, Z Koordinatlarının Elde Edilmesi.....	17
3.2.3. Enzim ve Ligandların Autodock Programı İle Pdbqt Formatında Yazılması.....	17
3.2.4. Autodock Vina ve Cmd Programları Kullanılarak Affinite Değerlerinin Bulunması...19	
3.2.5. Enzim Ligand Etkileşimlerinin Görüntülemelerinin İncelenmesi.....	19
3.3.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörü Alzheimer İlaçların Araştırılması.....	20
3.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Demans İlaçların Araştırılması.....	20
3.3.3. Anti-Alzheimer Özelliğinde Bitki Aktiflerinin Araştırılması.....	20
3.3.4. Anti-Demans Özelliğinde Bitki Aktiflerinin Araştırılması.....	20
4. BULGULAR	21
4.1. Moleküllerin Spartan'14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler.....	21
4.1.1. Alzheimer Özellikli Bitki Aktiflerinin Bulunduğu Bitkiler.....	21
4.1.2. Anti-Alzheimer Özellikli Bitki Aktif Verileri.....	22
4.1.3. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Anti-Alzheimer İlaç Verileri.....	23
4.1.4. Anti-Alzheimer Özellikli Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri.....	23
4.1.5. Anti-Alzheimer İlaçların Afinite Değerleri.....	24
4.1.6. Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim-Ligand Etkileşimleri.....	25

4.1.7. Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim-Ligand Etkileşimleri.....	25
4.1.8. Anti-Alzheimer Bitki Aktif ve İlaç Aktif Moleküllerinin Girdiği Aminoasitler Ortak Tablosu.....	27
4.1.9. Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Drugbank Sonuçları.....	29
4.1.10. Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları.....	31
4.1.11. Anti-Alzheimer Aday İlaç Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME sonuçları...	35
4.2. Demans Hastalığı için Çalışılan Parametre Sonuçları.....	37
4.2.1. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktiflerinin Bulunduğu Bitkiler.....	37
4.2.2. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktif Verileri.....	38
4.2.3. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Anti-Demans İlaç Verileri.....	39
4.2.4. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri.....	39
4.2.5. Anti-Demans İlaçların Afinite Değerleri.....	40
4.2.6. Anti-Demans İlaç Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim-Ligand Etkileşimleri.....	41
4.2.7. Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim- Ligand Etkileşimleri.....	41
4.2.8. Anti-Demans Bitki Aktiflerinin ve İlaç Aktiflerinin Etkişelime Girdiği Aminoasitler...	43
4.2.9. Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Drugbank Sonuçları.....	45
4.2.10. Anti-Demans Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları.....	47
4.2.11. Anti-Demans Aday İlaç Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları.....	51
4.3. ALZHEIMER VE DEMANS BİTKİ VE İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN AMİNOASİT ETKİLEŞİM ŞEKİLLERİ.....	52
4.3.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Alzheimer İlaç Moleküllerin Etkileşim Şekilleri.....	52
4.3.2. Alzheimer Bitki Molekülleri Etkileşim Şekilleri.....	54
4.3.3. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Demans İlaç Molekülleri Etkileşim Şekilleri.....	64

4.3.4. Anti-Demans Bitki Molekül Etkileşim Şekilleri.....	66
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ.....	78
7. KAYNAKÇA.....	79

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Anti-Alzheimer Bitki Aktif Maddeleri ve Bulunduğu Bitkiler	21
Tablo 2: Spartan'14 Programında Anti-Alzheimer Bitli Aktifleri Sonuçları.....	22
Tablo 3: Spartan'14 Programında Anti-Alzheimer İlaç Aktifleri Spartan'14 Sonuçları.....	23
Tablo 4: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri	23
Tablo 5: Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Afinite Değerleri	24
Tablo 6: Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Aminoasit Etkileşim Verileri	25
Tablo 7: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Aminoasit Etkileşim Verileri	25
Tablo 8: Anti-Alzheimer Bitki Aktif ve İlaç Aktif Moleküllerinin Girdiği Aminoasitler Ortak Tablosu.....	28
Tablo 9: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Drug Bank Verileri.....	29
Tablo 10: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME parametreleri	31
Tablo 11: Asetilkolinesteraz İnhibitörlü İlaçların 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME parametreleri	35
Tablo 12: Anti-Demans Bitki Aktif Maddeleri ve Bulunduğu Bitkiler	37
Tablo 13: Spartan'14 Programında Anti-Demans Bitli Aktifleri Sonuçları	38
Tablo 14: Spartan'14 Programında Anti-Demans İlaç Aktifleri Sonuçları	39
Tablo 15: Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri	39
Tablo 16: Anti-Demans İlaç Aktiflerinin Afinite Değerleri	39

Tablo 17: Anti-Demens İlaç Aktiflerinin Aminoasit Etkileşimi Verileri	40
Tablo 18: Anti-Demens Bitki Aktiflerinin Aminoasit Etkileşimi Verileri.....	41
Tablo 19: Anti-Demens Bitki Aktif ve İlaç Aktif Moleküllerinin Girdiği Aminoasitler Ortak Tablosu.....	44
Tablo 20: Anti-Demens Bitki Aktiflerinin Drug Bank Verileri	45
Tablo 21: Anti-Demens Aktifleri SwissAdme Parametreleri ve 2 Boyutlu Yapıları	47
Tablo 22: Demans İlaçları SwissAdme Parametreleri ve 2 Boyutlu Yapıları.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Asetilkolinesteraz Discovery Studio Görüntüsü.....	9
Şekil 2: Rivastigmin Molekülünün 3 Boyutlu Görüntüsü.....	11
Şekil 3: Takrin Molekülünün 3 Boyutlu Görüntüsü.....	12
Şekil 4: Donepezil Molekülünün 3 Boyutlu Görüntüsü.....	14
Şekil 5.1: Konforme Analizde İncelenen Molecular Mechanics/MMFF Metodu.....	16
Şekil 5.2: Konforme Analizde İncelenen Semi-Empirical/PM6 Metodu.....	17
Şekil 5.3: Örnek Torsion Tree Sayfası.....	18
Şekil 5.4: Örnek Config Dosyası.....	19
Şekil 5.5: Discovery Studio Visualizer Programında Enzim-Ligand Etkileşim Örneği.....	19
Şekil 6.1: Donepezil Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	53
Şekil 6.2: Rivastigmin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	53
Şekil 6.3: Takrin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	54

Şekil 7.1: Allithiamine Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	55
Şekil 7.2: Alphatocopherol Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	55
Şekil 7.3: Arecoline Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	56
Şekil 7.4: Askorbik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	56
Şekil 7.5: Calebin-a Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	57
Şekil 7.6: Curcumin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	57
Şekil 7.7: Diosmetin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	58
Şekil 7.8: Naringenin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	58
Şekil 7.9: Puerarin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	59
Şekil 7.10: Quercetin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	59
Şekil 7.11: Rosmarinik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	60
Şekil 7.12: Smilagenin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	60
Şekil 7.13: Thiamine Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	61
Şekil 7.14: Ursolik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.....	61

Şekil 7.15: Beta Turmenore Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	62
Şekil 7.16: Glabridin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	62
Şekil 7.17: Huperzine-a Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	63
Şekil 7.18: Huperzine-b Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	63
Şekil 7.19: Physostigmine Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	64
Şekil 8.1: Donepezil Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	65
Şekil 8.2: Galantamin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	65
Şekil 8.3: Rivastigmin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	66
Şekil 9.1: Alphatocopherol Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	67
Şekil 9.2: Askorbik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	67
Şekil 9.3: Diosmetin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	68
Şekil 9.4: Folik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	68
Şekil 9.5: Niacin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	69
Şekil 9.6: Puerarin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	69

Şekil 9.7: Rutin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	70
Şekil 9.8: Smilagenin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	70
Şekil 9.9: Thiamine Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	71
Şekil 9.10: Tryptophan Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	71
Şekil 9.11: Glabridin Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	72
Şekil 9.12: Isorhynchophylline Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	72
Şekil 9.13: Rhynchophylline Molekülünün 1DX4 Enzimi ile Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

DOCKING: Moleküler kenetleme

QSAR: Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri

Log P: Partisyon katsayısı

α : Polarizability

V: Hacim

μ : Dipol Moment

Kkal: Kilo Kalori

Mg: Miligram

H: HIS 480

H1: HIS 438

I: ILE 82

I1: ILE 541

I2: ILE 548

I3: ILE 548

L: LEU 479

L1: LEU 496

L9: LEU 471

D: ASP 482

D1: ASP 375

D2: ASP 545

D4: ASP 160

W: TRP 472

W1: TRP 783

W2: TRP 83

W3: TRP 321

W4: TRP 563

T: THR 154

T1: THR 469

T2: THR 464

T9: THR 469

Y: TYR 370

Y2: TYR 234

Y3: TYR 71

Y4: TYR 374

Y5: TYR 162

Y6: TYR 234

Y7: TYR 462

Y8: TYR 539

Y9: TYR 498

S: SER 238

S1: SER 543

S2: SER 78

S3: SER 470

F: PHE 330

F1: PHE 371

E: GLU 237

E1: GLU 80

E2: GLU 485

E3: GLU 80

G: GLY 150

G1: GLY 149

G2: GLY 79

V: VAL 381

P: PRO 555

P1: PRO 270

P2: PRO 443

C: CYS 442

N: ASN 84

Q: GLN 497

Q1: GLN 490

P3: PRO 550

1. GİRİŞ

Alzheimer dünya genelinde demansın en sık görülen nedenidir ve sık görülmesi sebebi yaşlanan dünya nüfusuyla doğru orantılı artış göstermektedir. Bu nörodejeneratif hastalığın saptanması klasik yöntemlerle iki fark edilir patoloji ile karakterize edilir: β -amiloid plak birikimi ve hiperfosforile tau'nun nörofibriler yumakları. Hastalığın tanısı, sıvı ve görüntüleme biyobelirteçleri ile birlikte aynı zamanda farklı sayıda kriterleri karşılayan klinik bulgulara dayanmaktadır. Beyinde gelişen patolojinin durdurulması ve genel yükünü minimuma indirilmesi adına araştırmalar devam etse de, günümüzde uygulanan tedavi şu anda semptomatik tedaviye yöneliktir(Mevlüt Akdağ, (23/07/2019)).

Demans, hafıza, dil fonksiyonları, yürütücü ve görsel-uzamsal işlev, kişilik ve davranış gibi psikolojik semptomlar dâhil olmak üzere iki veya daha fazla sayıda bilişsel fonksiyonda, günlük yaşamın araçsal ve temel aktivitelerini yerine getirme yeteneklerinin azalmasına neden olan ilerleyici düşüşle karakterize klinik bir sendromdur (Weller, 2018 Jul 31).

Şu anda, Alzheimeri hastaları için sadece iki sınıf farmakolojik tedavi mevcuttur. Kolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamin, hafif, orta veya şiddetli Alzheimer hastalığı ve demans ve Parkinson hastalığı demansı olan hastalar için önerilen tedavidir. Alternatif tedaviyi seçen hastalar için nutrasötik huperzin A hem hafıza fonksiyonunda hem de günlük yaşam aktivitelerinde fayda sağlamıştır(Mevlüt Akdağ, (23/07/2019)).

Asetilkolinesterazın, Alzheimer ve Demans hastalığında semptomlarda iyileşme görülmesi adına en uygun terapötik hedef olduğu kanıtlanmıştır. Bunun sebebi hastalıkta görülen kolinerjik eksikliklerdir. Şu anda Alzheimer ve Demans tedavisi için ilaç mevcuttur: galantamin, rivastigmin, donepezil(Silman, 1992).

Bizim bu tez çalışmasında amacımız günümüzde halen kesin tedavisi sağlanamayan Alzheimer ve Demans hastalığı için ilaç moleküllerini, bitki formlarıyla karşılaştırıp yeni bir ilaç molekülü bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS

Demans, hafıza, konuşma, dil becerileri, yürütücü ve görsel-uzamsal işlev, psikoloji ve kişinin davranışları dahil olmak üzere iki veya daha fazla alanda, günlük hayatımızdaki temel aktiviteleri yerine getirebilme kabiliyetinin kaybına sebep olan klinik bir sendromdur. Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın sebebi olarak görülür ve tüm demans teşhisi konan hastaların % 80'ini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde demansa bağlı ölüm oranı 2000 ile 2014 yılları arasında % 89 oranında artış göstermektedir. Alzheimer Hastalığı ile ilgili tüm süreçler dahil sağlık hizmetleri için doğrudan ve dolaylı yollardan yapılan harcamaların tutarı yılda yaklaşık 500 milyar dolar olduğu düşünülmektedir. Beyin omurilik sıvısı ve pozitron emisyon tomografisi biyobelirteçleri nispeten yeni klinik kriter ile birlikte yaşayan hastalarda 4 tanıya yardımcı olabilir, ancak Alzheimer hastalığının kesin olarak tanısının yapılabilmesi için beyin dokusunun ölüm gerçekleştikten sonra incelenmesini gerektirir. Mevcut tedaviler, demansın herhangi bir evresine sahip olası hastalar için kolinesteraz inhibitörleri kullanarak yapılan ilaçların uygulanması ve orta ila şiddetli demansı olan hastalar için memantin bulunan ilaçların kullanılmasını içerir. Asetil kolinesteraz ve memantin, hastalığın seyri esnasında uygun görülen zamanda hastaya verildiğinde hem hasta hem de hastayla ilgilenen kişi için hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir; fakat kullanılan bu ilaçlar maalesef hastalığın gidişatını veya düşüş oranını etkilemezler(Weller, 2018 Jul 31) (Takizawa C, 2015).

65 yaşını aşmış demans hastalarında bu hastalığın en belirgin nedenleri; Alzheimer hastalığı yaklaşık olarak %60 oranında, başka bir demans çeşidi olan vasküler demans %15 oranında ve vasküler demans ve Alzheimer hastalığının bir arada bulunmasıdır buda %10 oranında olmaktadır. Bu hastalıkların dışında yer alan diğer hastalıklar demans hastalığının nedenlerinin %10'unu oluşturur: Levy cisimcikli demans, fronto temporal demanslar, Pick hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, enfeksiyon hastalıkları (HIV, sifiliz), alkolik demans ve Parkinson hastalığına bağlı demans gibi. Demans bulgularının görüldüğü hastaların yaklaşık olarak %5 oranında demans tablosu metabolik anomaliler (ör: hipotirodizm), beslenme bozuklukları (ör: vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği) veya depresyon gibi geri dönüştürülebilen nedenlerle ilişkilidir(Altın, 2006).

2.1.2. DEMANSTA FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER

Demans genellikle hastalar ve aileleri tarafından yanlış anlaşılan bir tanıdır. Demansın genetik formları olduğunu bilmemize rağmen, çoğu sporadiktir ve bunamanın önlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, bilgisayar kullanmanın ve uygun fiziksel egzersize katılmanın koruyucu bir etkiye sahip olduğunu gösterdi. Daha kapsamlı eğitim ve daha yüksek entelektüel işlevi olanların, daha büyük bilişsel rezervleri nedeniyle hastalıkları erken bir aşamada çok şiddetli görünmese de, diğerleriyle aynı oranda geliştiği kabul edilir. Yazarın ginkgo, balık yağı ve diğer antioksidanların, vitamin takviyelerinin ve steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların bilişsel gerileme üzerindeki önemli önleyici etkilerini reddettiğine ve bunama tedavisinde kullanımlarını desteklemediğine dair yeterli kanıt vardır(Lisa J. Downing, 02 may 2013).

Demans teşhisi konduğunda, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, demans tedavisinin, hastanın güvenliğini, işlevselliğini ve yaşam kalitesini iyileştirirken, hastanın yaralanmasını ve hemşireler üzerindeki baskıyı azaltmak için tasarlandığını vurgulamalıdır. Hastalığın semptomlarını iyileştirebilecek veya tersine çevirebilecek bir tedavi yoktur, ancak bazı tedavilerin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Hastaları tedavi etmeye yönelik ilk girişim, hastaları ve bakıcılarını hastalık hakkında eğitmektir. İkincisi, çevresel güvenlik önlemlerini başlatmak, demansın başarılı bir şekilde tedavi edilmesinin anahtarıdır. Hasta hala araba kullanıyorsa, resmi bir sürüş değerlendirmesi önerilir. Hastanın güvenlik nedenleriyle araba kullanmayı bırakması gerektiğinde, konuşmaya adil bir sürüş değerlendirmesi de yardımcı olur. Özellikle tanı anında bağımsız yaşayan hastalar için bir ev güvenliği değerlendirmesi de uygun olabilir. Düzenli egzersiz, sosyal destek ve tutarlı bir ortam, hastaların işlevsel bağımsızlığını korumasına yardımcı olabilir. Hastalar ve aile üyeleri için yapılandırılmış davranış terapisi faydalı olabilir. Araştırmalar, problem çözme terapilerinin demans hastaları için destekleyici tedavilerden daha faydalı olduğunu gösteriyor. Demansın belirli davranışlarını veya diğer bilişsel olmayan semptomlarını ele almak için spesifik davranışçı terapi kullanılmalıdır. Ek olarak, geriatrik tıp eğitimi almış terapistler, bu özel popülasyonun benzersiz ihtiyaçlarını karşılamaya tamamen hazırdır(Lisa J. Downing, 02 may 2013).

2.1.3. DEMANS TEDAVİSİNE YÖNELİK İLAÇLAR

Şu anda orta derecede demansı tedavi etmek için kullanılabilir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı dört adet ilaç bulunmaktadır. Üçü kolinesteraz inhibitörleridir: Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin; dördüncüsü, N-metil-D-aspartat reseptörlerinin rekabetçi olmayan bir antagonisti olan Memantindir. Hastalar bu ilaçlardan herhangi birini kullanmaya başlamadan önce, olası ilaç-ilaç etkileşimlerini anlamak için mevcut ilaçlarının kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi gerekir. Yaşlı hastalar için çoklu ilaç tedavisinin evrenselliği göz önüne alındığında, her hasta potansiyel faydaları ve riskleri oldukça tartmaktadır. Kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, nöbetler ve peptik ülser hastalığı olan hastalar bu ilaçları kullanmamalıdır. Doğrudan kontrendikasyon olmasa bile, birçok hastada baş dönmesi, mide-bağırsak rahatsızlığı, uykusuzluk ve düşme riskini artıran duygudurum dalgalanmaları gibi tedaviyi durdurmayı gerektiren yan etkiler olasıdır. Bu nedenle, hastalara mümkün olan en düşük dozla başlamaları ve tolere edilebiliyorsa kademeli olarak etkili doza çıkarılması tavsiye edilmektedir(Lisa J. Downing, 02 may 2013) (Altın, 2006).

Genellikle, aile üyeleri tarafından verilen en zor kararlardan biri, bu ilaçların kullanımının ne zaman sonlandırılacağıdır, ancak ilaçların hastalığın ilerlemesinde önemli bir etkisinin olup olmadığı net değildir. Benzer şekilde, yanıt ayrı olarak değerlendirilmelidir ve hastaların yoksunluk belirtilerini önlemek için ilaçlarını yavaşça azaltmaları önerilmektedir. Bazı hastalar tedavinin kesintiye uğramasını günlük çekmeden tolere edebilirken, diğer hastalar işlevde keskin bir düşüş yaşayabilmektedir. Bu ilaçları bırakmadan önce, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları ailelerin bu belirsizliği önceden tahmin etmelerine yardımcı olmalıdır. Hastalar ileri demans geliştirdikten sonra bu ilaçların yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Ek olarak, bu ilaçların ilerleyen demansla ilgili davranışları kontrol etmeye yardımcı olduğu gösterilmemiştir. Demans ve duygudurum bozuklukları olan hastalar genellikle seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olan bir ilaç testi gerektirir. Genel olarak konuşursak, yaşlı insanlar (özellikle demansı olanlar), kafa karışıklığı ve düşme riskini artırdıkları için benzodiazepinlerden kaçınmalıdır(Cole MG, 2011).

2.2.1. ALZHEIMER

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminde meydana gelen nörodejeneratif bozukluğa sebep olan bir hastalıktır. Psikiyatrik olarak bir takım bilişsel işlevlerin yanında belleğin ilerleyen bozulmaları ve günlük hayatta artış gösteren günlük faaliyetlerimizi yerine getirebilme kabiliyetimizde bozulma ile tanımlanabilmektedir. Patofizyolojik olarak tanımladığımızda ise Alzheimer Hastalığı, beyinde hiper-fosforile olmuş beta-amiloid (A β) plakların ve taunun toplanmasıyla oluşan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastaların çoğunun patogenezinde beta-amiloid plakların yetersiz tam anlamıyla uzaklaştırılmaması, aşırı beta-amiloid üretiminden fazlasıyla mühim bir yer tutmaktadır. Bu durum beta-amiloid klirensinin artırılmasının Alzheimer Hastalığı tedavisinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Alzheimer Hastalığı'na benzer rahatsızlıklarda beyinde sinaps yok olması ve bunun ardından gerçekleşen nöronların kaybının temelinde olan mekanizma sinaptik kompartmanlarda lokal olarak belirti veren apoptozisdir(YÜKSEL, 2000).

Tüm bunlar göz önünde bulundurularak, beyinde yığılan tau ve beta-amiloid plaklarının Alzheimer Hastalığının patofizyolojisine yön verdiğini mi yoksa Alzheimer Hastalığının belirtisi mi olduğu net değildir. Alzheimer Hastalığı olan insanların belirgin bir fazlalığının 65 yaşını aşmış yaşta insanlar olduğu görülmektedir. Alzheimer Dünya Sağlık Örgütü tarafından önceliği olan toplumsal bir rahatsızlık olarak nitelendirilmektedir. Alzheimer Hastalığının patogenezin ve hastalığın nasıl ilerlediğine yönelik çıkarımlarımızdaki fazla artışa rağmen, Alois Alzheimer, 1907'de tarihteki ilk rapor edilen vakayı açıkladığı andan itibaren, hala hastalığı tamamen iyileştirebilecek bir tedavi bulunamamıştır. Tedavi için ilk olarak 1980li yıllarda denenen çeşitli uygulamalarda, klinik iyileşmenin belgelenmesi bir takım hipotezleri desteklemiştir. Fakat kullanılan bu yöntem yalnızca kısmi semptomatik tedaviden öte bir sonuç verememiştir(Cummings JL, 2014).

Günümüzde yalnızca Amerika ülkesinde 5 milyonu aşkın birey Alzheimer hastalığına sahip olarak hayatını sürmektedir. 5 milyon insanın eğer kesin bir tedavi ortaya çıkmadığı takdirde öngörülen; 2050 yılına dek hızla artan yaşlı nüfusla birlikte 13,8 milyon bireye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yapılan başka bir araştırmada ise tüm dünya genelinde güncel olarak tahmin edilen 44 milyon demans hastalığına sahip birey bulunduğu belirtilmektedir. Demans hastalığının en sık görülen sebebi olarak Alzheimer Hastalığı söylenebilmektedir. Dünyada yaşayan yaşlı nüfus sayısı arttığı takdirde Alzheimer ve Demans hastalığına sahip bireylerin

sayısının 2050 yılına dek üç katından fazla olacağı öngörülmektedir. Öngörülen bu durum karşısında Alzheimer Hastalığının Amerika Birleşik Devletleri'ne maliyeti 600 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir. Önümüzdeki senelerde, normalden düşük ve orta gelire sahip ülkelerde meydana gelen kardiyovasküler hastalıklarda, diyabette ve Alzheimer hastalığındaki artışın Demans hastalığının görülme sayısında da artış göstereceği düşünülmektedir(Crous-Bou M, 2017).

Tamamı önerilmiş olan değişik hipotezler ve yapılmış olan deneyler aynı zamanda yapılmış olan araştırmalar hepimize göstermiştir ki, Alzheimer'ın pozitif yönde geri dönüş alabileceğimiz tedavisi için çoklu tedavi prosedürleri uygulanmasının daha başarılı sonuç elde edebileceğimiz bir yöntem olduğu saptanmıştır(Budson AE, 2012).

2.2.2. ALZHEIMER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Alzheimer'ı tamamen baskılayıp durmasını sağlayan ya da oluşturduğu hasarı ve meydana gelen sonuçları geri dönüştürebilen tedavide kullanılabilecek yeni veya var olan bir ilaç güncel olarak halen mevcut değildir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı Asetilkolin esteraz inhibitörleri barındıran olan ilaçlarımız; donepezil, galantamin rivastigmin Alzheimer hastalığının sebep olduğu belirtileri en alt seviyeye düşürmek için tercih edilebilmektedir. Fakat bilişsel görevlerde tahmini bir yükseliş oluşturduğu sayılan bu Alzheimer ilaçlarının işlevselliği bir tartışma konusu olarak görülmektedir(H, 2013).

İlaçlarda kullanılan ligandlar Asetilkolinesteraz inhibitörünün aktif bölgesine ulaşım bağlanabilmesi için enzimin üst bölgesinde bul yer alan ince bir yoldan geçmek mecburiyetindedir. Enzimin geçmek zorunda olduğu bölgedeki amino asitlerin varlığı aromatik yapılarla etkileşim vermesi bakımından önemli kabul edilmektedir. Kullanılan ligandların enzime bağlanırken pozitif bir yük taşımaları büyük önem taşımaktadır(Koppe, 2002).

Beyinde kolinerjik nöral iletinin bellek ve harici bilişsel işlevlerle ilgili olduğu bilinmektedir. Örneğin skopolaminle kolinerjik iletimin inhibisyonu belleğe negatif yönde etki eder. Tüm Bunların aksine beyinde gerçekleşen asetil kolin yıkımının enzimin inhibe edilerek durdurulması belleğe pozitif yönde olarak etki etmektedir. Bu bulgular ile birlikte Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin beyinde bulunan farklı çeşitte reseptörlerin uyarılması yolu ile de nöronal bakımdan koruyucu etkide bulunduğu ifade edilmektedir. Alzheimer hastalığında görülen yalnızca bozulma kolinerjik yoksunluk olmamaktadır. Tek sebebin kolinerjik

yoksunluk olmaması yüzünden beyin kolinerjik iletimde artış sağlamak yalnızca kafi değildir, bu grupta bulunan ilaçların etkinliği sınırlı olmaktadır(Mona Mehta, 2012).

Kolinerjik iletiyi arttırmasının asetilkolinesterazın inhibisyonu haricinde etkin bir yolunun varlığı bulunmamaktadır. Bu sebeplerle ilk olarak fizostigmin kullanılmıştır. Bu ilacın Alzheimer'daki etkinliği birçok araştırmacının yaptıkları deney sonucunda doğrulanmıştır. Fakat ilacın yarı ömrünün fazlasıyla kısa (20 dakika- 2 saat) olması sebebiyle kullanımını kısıtlamaktadır. Aynı zamanda bilişsel fonksiyonları iyileştiren dozlarda maalesef gastrointestinal sistemde görülen yan etkiler için fazlasıyla arttığı rapor edilmiştir(T. Lehr, 2007).



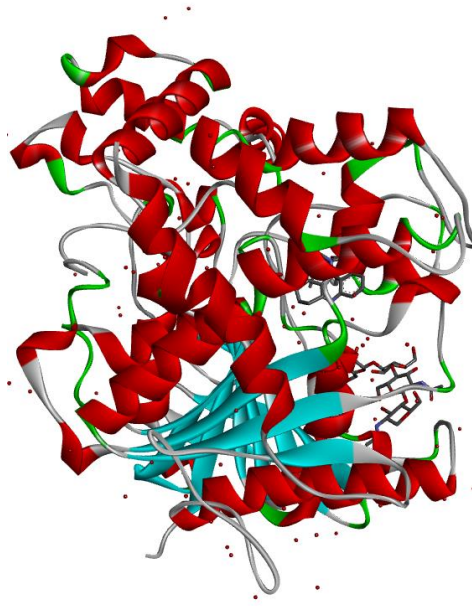
2.3. KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

2.3.1. ASETİLKOLİNESTERAZ

Asetilkolinesteraz, geniş yelpazeli değişik filogenetik kökene ve katalitik fonksiyonlu birkaç hidrolitik enzime benzeyen genel kat ile bir α / β proteinidir. Bu benzerlikler ilk kez nörotransmitter asetilkolin için bir bağlanma bölgesi sunmaktadır. Katalitik üçlü yapısı, aromatik amino asitlerle çevrili derin ve dar bir geçide yakın bir bölgede bulunmaktadır. Asetilkolin ve diğer kolinerjik ligandlardaki pozitif kuaterner grup, aromatik kalıntılarla yakın temas kurar; bu nedenle aromatik halkaların π elektronları kolinerjik ligand bağlanmasında çok önemli bir rolü bulunmaktadır(T. Lehr, 2007).

İki tür kolinesteraz vardır: Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz (BuChE). Asetilkolinesteraz asıl olarak vücutta kanımızda ve sinir sinaplarında bulunur. Butirilkolinesterazın vücutta bulunduğu asıl nokta karaciğerdir. İki enzimin arasındaki en büyük fark alt tabakalardır. Asetilkolinesteraz, asetilkolini (ACh) daha yüksek hızda hidrolize eder ve Butirilkolinesteraz, butirilkolini (BuCh) daha yüksek hızda hidrolize eder. Butirilkolinesteraz, Asetilkolinesteraz reseptörlerini Butirilkolinesteraz reseptörlerinden ayırmak için kullanılan sentetik bir bileşiktir. Alzheimer hastalığı tedavisi için mevcut olan ilaçların çoğu hem Asetilkolinesterazı hem de Butirilkolinesterazı hedef alarak inhibe etmeye yönelir, fakat kullanılan bazı ilaçlar diğerlerinden daha seçicidir(H. A. Jung, 2010)

Nörotransmitter, asetilkolin, asetilkolinesterazın yüksek hızda hidrolizi ile kolinerjik sinapslarda nörotransmisyonu sonlandırmakla görevlidir. Asetilkolinesteraz, difüzyon kontrollü reaksiyona yaklaşık hızla görev yapan yüksek hızlı bir enzimdir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, çeşitli nörolojik fonksiyon bozuklukları tedavisinde uygulanmaktadır ve Alzheimer hastalığının yönetimi için şimdiye kadar Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan başlıca ilaçlar olarak görev yapmaktadır(H. Zheng, vol. 5, no. 6, pp. 603–610).



Şekil 1: Asetilkolinesteraz Discovery Görüntüsü

2.3.2. RİVASTİGMİN

Rivastigmin kendi içerisinde yapı olarak fenil karbamat yapısında olan bir Asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Enzime enzimin esterik bölgesinden bağlanmaktadır. Bu bağlanma bölgesinde oldukça ağır bir hızla kopmaktadır. Göstermiş olduğu spesifik özelliği ile yalancı geri dönüşlü inhibisyona sebep verdiği rapor edilmektedir. Ağızdan vücuda alım sonucu hızlı bir şekilde vücudumuzda merkezi sinir sistemimize ulaşmaktadır. Rivastigminin kullanımı sonucu etkisi belirgin düzeyde vücudumuzda merkezi sinir sisteminde yer almaktadır.(Sabbagh, 2009).

Rivastigmin beynimizde bulunan kortikal bölge ve hipokampal bölgelerde bulunan Asetilkolinesterazı beynin diğer alanlarına oranla baktığımızda farkedilir seviyede yüksek oranda inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Tüm bunlara ilave olarak bütiril kolin esterazı da inhibe etmektedir. Bütiril kolin esterazı inhibe edilmesiyle rivastigmin vücudumuzda solunum sistemimizde ve ekstrapiramidal sistemimizde çeşitli yan etkilere sebep olmadan kendisine özgü olarak bellek bozukluklarını düzeltmektedir(H. Zheng, Site-activated chelators targeting acetylcholinesterase and monoamine oxidase for Alzheimer's therapy, 2010).

Bilinen üzere Asetilkolinesterazın insan vücudunda birden çok formu bulunmaktadır. Bunlardan başlıca önemli olan iki tanesi G1 formu ve G4 formudur. Alzheimer hastalığı

inceleme bulgularında G1 formu göreceli şekilde artmaktadır. Rivastigmin tercih edilme açısından insan vücudunda yaygın olarak bulunan G1'i inhibe etmektedir. Vücudumuzda bulunan G1 formu beyinde korteks bölgesi ve hipokampus bölgelerinde daha yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Vücudumuzdaki G1 formunu insiyatifli şekilde inhibe ediyor olması etkisinin beyindeki hipokampus bölgesesinde ve kortekste seçici olduğunu düşündürmektedir. Beyinde bulunan bu bölgenin bellek ve öğrenmede önemi bilinmektedir(Pedersen JT, 2015).

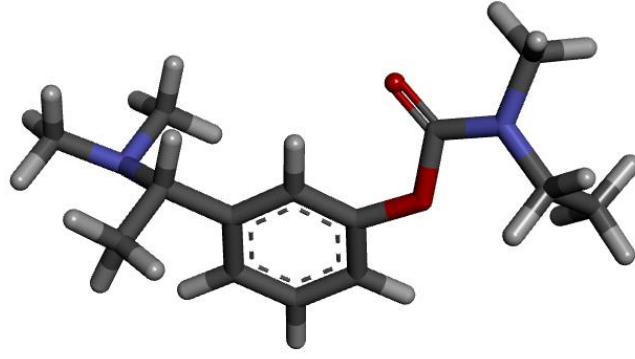
Plazmada gösterdiği etki bakımından yarı ömrü o an alınan doz ile şekillenebilmekle beraber yaklaşık olarak bir saat olarak rapor edilmiştir. Fakat vücudumuzda enzim inhibisyonu takribi olarak 10 saate kadar devam ettiği gözlenmiştir. Göstermiş olduğu bu özelliği ilacın günlük doz olarak iki defa kullanımına olanak sağlar. Vücuda ağız yoluyla alınımın hemen sonrasında tamamıyla emilmektedir. Vücudumuzda istenilen en yüksek plazma seviyesine yaklaşık olarak bir saatte ulaşmaktadır. İlacın tok karnına vücuda alınması doz-konsantrasyon eğrisinde eğri altında kalan bölgeyi yaklaşık olarak %30 kadar arttırmaktadır. İlacın kullanım dozu vücutta gösterdiği etki ve gelişen toleransa göre uygulandığından bu uygulama sorun yaratmamaktadır. Fakat uygulanan artmış doz deneysel açıdan önemli sayılmayan ölçülerdedir. İlacın besinlerle vücuda alınması ilacın emiliminin orta seviyede artmasına neden olmaktadır. Plazma proteinlerine yaklaşık olarak %40 civarında düşük oranlarda bağlanma sağlar. Merkezi sinir sistemine hızla geçer(A, 1998).

İlacın metabolizması Asetilkolinesterazın yıkımıyla bağlantılıdır. Yıkım ürünü böbrekler aracılığıyla vücuttan hızla uzaklaştırılır. Karaciğer mikrozomal enzimlerinin vücudumuzda rivastigmin kullanılması sonucu oluşan metabolik durumlarla rolü minimum boyutlardadır. Bu minimal ölçüler rivastigminin etkileşime girme ihtimalini büyük oranda azaltır. Bu özelliği ile diğer ilaçlarla kıyaslama yapıldığında yaşlı hastalarda daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz. Karaciğer hastalarında metabolizması azalır. Böbrek hastalarında vücuttan salınım azalmaktadır. Ancak doz hastanın toleransına göre uygulandığından bunun sorun teşkil edilmeyeceği kabul görmektedir(Tune LE, 1998).

İlacın klinik uygulanımında doz her Alzheimer hastasına göre özel dozlarda uygulanmalıdır. Alzheimer hastalığında bulguların büyük bir bölümünde ilerlemeyi duraklatmaktadır. İlacı kullanan hastaların büyük bir bölümünde göz ardı edilemez bakımdan önemli düzelmeler tespit edilmiştir. Düzelme günlük hayatta kullandığımız bilişsel fonksiyonlar, günlük hayat aktiviteleri ve global işlevler yönünde gerçekleşmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplamda 45 ayrı birimde yürütülen çok merkezli bir klinik araştırmada orta düzey ve hafif

düzye Alzheimer hastalığı olan bulgularda çift kör plasebo kontrollü olarak rivastigminin etkinliği taranmıştır. İlacın yan etkileri büyük oranda uygulanan dozla bağlantı içerisinde olup asetil kolin esteraz inhibisyonuna bağlı olmaktadır. Mide bulantısı ve sonucunda görölen kusma en fazla gözlenen yan etkilerdendir. Bunların yanında baş ağrısı belirgin ölçüde azdır. Sonuç olarak ciddi bir yan etki yaratmamaktadır. Yan etki nedeni ile tedaviyi yarıda kesenlerin sayısı ileri seviyede düşüktür. Yemek esnasında dozu almak yan etkileri kontrol için çoğunlukla yeterli seviyededir. Bazı bulgulara kilo kaybı gözlenebilmektedir. Organlarda toksisiteye sebep olmamaktadır. Yapılan labaratuvar sonuçlarını de etkilememektedir(Axelsen P.H., 1994).

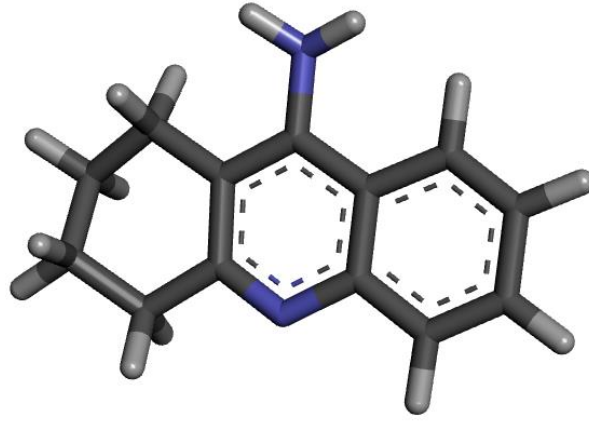
Ciddi bir etkileşim olmamasının yanı sıra kolinerjik sistemi etkileyen ilaçlarla etkileşmesi olası bir durum olarak görölmektedir. Genel itibariyle günde iki kez alınan 1.5 mg (3 mg/gün) ile uygulaması tavsiye edilmektedir. Deneyler sonucunda hastalara önerilen en yüksek doz günde iki kez olmak üzere 6 mg'dır(Kim SY, 2001).



Şekil 2: Rivastigmin 3 boyutlu yapısı

2.3.3. TAKRİN

Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi üzerine etki eden geri dönüşlü kolinesteraz inhibitörüdür. İlacın tesir ettiği süre 4 saat ile 6 saat olarak belirlenmiştir. Asetilkolinesteraz yanında butirilkolinesteraz ve diğer kolinesterazları da inhibe etmektedir. Takrin ilaç etken maddesinin aşırı dozlarının Alzheimer hastalarında vasat seviyede etkili olduğu kabul edilmektedir. %28 bulguda asemptomatik ve geri dönüşlü, transaminaz yükselmesine sebebiyet verir. Bu sebepten ötürü tedavinin uygulanmaya başlandığı 16 haftalık bölümünde haftada yani yedi günde bir karaciğer fonksiyon taramalarına bakılıp kontrol sağlanmalıdır. Karaciğer enzimlerde yükselme bulguları saptandığında ilaç kullanımını durdurulmalıdır. Alzheimer hastalığı bulgularında davranış fonksiyonlarını da olumlu yönde etkilemektedir. Hastalarda kullanılması üzere bireysel olarak doz ayarlanması gerekmektedir. 80-160 mg aralığında kullanılmaktadır. Etkinliği önemli ölçüde uygulanan doz ile orantılıdır. Teofilin, simetidin ve warfarin ile etkileşim göstermektedir. Fakat ülkemizde üretilmemektedir(PN, 1998).

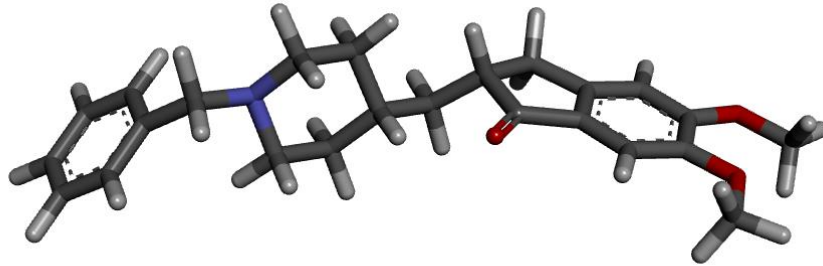


Şekil 3: Takrin 3 boyutlu yapısı

2.3.4. DONEPEZİL

Donepezil Piperidin yapısında olan bir asetil kolin esteraz inhibitörüdür. Diğerler inhibitörlere nazaran daha seçici aktivite sergilemektedir. Donepezil kolin esterazı seçici ve geri dönüşlü olarak inhibe etmektedir. Karaciğerde metabolize olmaktadır. Plazma en yüksek seviyeye oral yollarla alındıktan sonra 3 saat içerisinde ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Terapötik dozlarda lineer farmakokinetiği vardır. İlacın yarı ömrü 70 saate yakın olup gün içerisinde tek doz olarak kullanılmalıdır. 5 ve 10 miligramlık dozlarının etkinliği gösterilmiştir. Bu dozda uygulanması %60 ile 90 oranında asetil kolin esterazı inhibe etmektedir. 10 miligram en yüksek dozu olup 5 miligrama göre bir ayrıcalığı bulunmamaktadır. Ancak yanıt alınamamış bulgularda 10 miligramlık dozun uygulanmasında fayda görülmektedir. 10 miligramlık dozda gastrointestinal sistemde görülen yan etkileri çoğalmaktadır. İlaç 5 miligram dozda uygulandığında yan etkileri göz ardı edilebilir seviyededir. Merkezi sinir sistemi asetil kolin esterazlarına bir hayli fazla oranda özgüllüğü üstün görülmektedir. Butiril kolin esterazları neredeyse etkilemez seviyededir. İlaç bu özelliği ile takrin ve fizostigminden farklılık göstermektedir. Yan etkileri de tüm bu hususlara bağlı bir şekilde daha düşük seviyededir. Donepezil bilişsel fonksiyonları düzeltmesi yanında davranışsal fonksiyonlarda düzeltmektedir. Nadiren davranışsal sorunlarda artış

görülebilmektedir. Böbreklerde ve karaciğerde görülen hastalıklar ilacın metabolizmasını bozmaya sebep olmaktadır. Klinik deneyler göstermektedir ki Alzheimer hastalığında ilerlemeyi durdurmuştur, bilişsel fonksiyonlarını büyük oranda iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Donepezil kullanımına bağlı olarak şüphe içerikli sanrılar ve saldırganlık gösteren bulgular bildirilmiştir. Donepezil P450 enzim sistemi ile ve glukronizasyonla metabolize olur. Alakalı enzimler ise 2D6 ve 3A4'dür. Bu enzimleri indükleyen ve inhibe eden ilaçlarla etkileşim içerisinde olması beklenmektedir. Göz önüne alınması gereken yan etkileri periferik kolinerjik etkileri ile alakalıdır. %10 ile 20 oranında bulguda mide bulantısı, buna bağlı kusma ve diare görülmektedir. Bu sebeple asit salgı seviyesinde artış görülmektedir. Hastalarda ülser gelişmemesi için dikkat etmek gerekmektedir. Tüm bunlara ilave olarak uyku bozuklukları, yorgunluk, adale krampları, nazal konjesyon, grip belirtileri ve anoreksi de izlenebilmektedir. Yan etkileri 5 miligram dozunda plasebodan önemli ölçüde farklı göstermemektedir. İlacın yan etkileri kullanılan dozla artış göstermektedir. Ülkemizde Aricept adıyla 5 miligramlık kapsüller halinde kullanıma sunulmaktadır(Wengel SP, 1998).



Şekil 4: Donepezil 3 boyutlu yapısı

2.4.1. İlaç Araştırma Yöntemleri

Belli seviyede bir biyolojik aktiviteye sahip olan keşfedilmemiş bileşiklerin araştırılması, insan gücü, zaman ve maliyet açısından olağanüstü bir efor gerektirmektedir. Bu efor, sentezlenmesi ve sonrasında bu sentezlenen molekülün biyolojik açıdan test edilmesi gereken fazla sayıda bileşikten kaynaklanmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü ilaç endüstrisi, farmasötik ajanların rasyonel tasarımını mümkün hale getiren teorik adımlara fazlasıyla ilgi duymaktadır. Güncel olarak özellikle son dönemlerde, bu konuyla ilgili spesifik yazılımların geliştirilmesi ve artış gösteren bilgisayar kullanımıyla orantılı olarak biyoinformatik alanı büyük ilerleme katetmiş

ve evrim geçirmiştir. Moleküllerin yapısal bilgilerinin moleküler tanımlayıcılar aracılığıyla kodlanması ve sonraki veri analizi, yeni ilaçların tasarımına ve sanal taramasına uygulanabilecek QSAR modellerinin (Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi) oluşturulmasına izin verir. Gelişmiş yerleştirme metodlarının geliştirilmesi, moleküllerin biyolojik aktivitesinin daha doğru bir şekilde tahmin edilmesine de olanak tanır. Dahası, bu tür hesaplama teknikleri ve teorik yaklaşımlar yoluyla, ilaçların etki mekanizmasına ilişkin açıklayıcı hipotezler geliştirmek mümkündür(Vilar, Cozza, & Moro, 2008).

2.4.2. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri yani fizikokimyasal özellikleri ve aynı zamanda yapısal özellikleri ile biyolojik fonksiyonları arasındaki bağlantıları matematiksel yöntemler kullanarak nicel olarak çözümlenme çalışmalarıdır. Yapılan analizleri yürütmek için,

- Gözlemlenebilen biyolojik aktiviteyi aynı mekanizmaya bağlı biçimde ortaya çıkaran bir takım test serisi kimyasal bileşiğe,
- Bu testlerde bulunan kimyasal bileşiklerin veya sübstitüentlerin fizikokimyasal nitelikleri ve yapısal niteliklerini nicel olarak tanımlayan parametrik sabitelere,
- Bu test serilerinin kimyasal bileşiklere ait biyolojik aktivitelerin aynı şart ve ortamda nicel olarak saptanmasına,
- Moleküler nitelikleri tanımlayan parametrik değişkenlerle, gözlenen biyolojik aktiviteyi belirten değerler arasındaki bağlantıyı çözümlenecek matematiksel işlemlere ihtiyaç duyulur(Vilar, Cozza, & Moro, 2008)(Wang Z, 2008).

2.4.3. Moleküler Kenetlenme

Molekül ile protein yapısındaki diğer pozisyonlar arasındaki etkileşimi içerir ve molekülün protein yapısındaki konumunu ve yerleştirilecek molekülün konformasyonunu birçok niceliği (atomların elektronegatifliği, atomların birbirleri arasındaki konumu gibi) dikkate alarak simüle eder. Moleküler yerleştirme çalışmaları, milyonlarca sentetik bileşiğin etkili farmasötik aktif maddeler olup olmadığını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Milyonlarca kimyasal maddeyi tek başına in vitro incelemek imkânsızdır ve moleküler yerleştirme çalışmaları, en etkili maddelerin seçilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Kimyasal maddelerin protein yapısı üzerindeki etkisini noktalara dönüştürerek, moleküllerin in vitro ve in vivo çalışmalarının

etkisiz kalmasının önüne geçilerek çok para tasarrufu sağlanabilir. Ek olarak, ilgili moleküllerin kombinasyonunun doğru modifikasyonu için moleküler modifikasyonun temelini atar ve daha etkili olabilecek moleküllerin sentezi için stratejik bir altyapı oluşturur. Yerleştirme süreci, reseptör-ligand ve enzim-ligand ilişkisini açıklamada önemli bir rol oynar. Uygun antagonistler ve agonist bileşiklerin araştırılmasında enzim inhibisyon araştırmalarında önemli bir rol oynar. Moleküler yerleştirme araştırmalarının tüm bu önemli ve faydalı özelliklerine ek olarak, moleküler dinamiklerle de desteklenmelidir. Çünkü protein yapısına bağlanan moleküller iyi bir bağlanma elde etmiş ve başlangıçta yüksek puanlar almış olabilir, ancak çözücüdeki enzimler ve ilgili moleküller etkileşir. Bu dinamik ve işbirlikçi durum, bağlı molekülün uzun süre kenetlenmiş konumda kalamayacağı ve etkisi, bağlanma alanındaki kalma süresi ile sınırlı olacağı anlamına gelir. Bu durumu hesaplamalı kimyada çözmek, moleküler yerleştirme sürecini desteklemek için moleküler dinamiklerin kullanılması gerektiği anlamına gelir(Van der Schyf CJ, 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.1. Molekül Setinin Spartan'14 Programında İncelenmesi

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayarlı kimya ve moleküler modelleme için kullanılan uygulamadır.

Moleküllerin konformer taramalarını yapmak için Semi-Empirical/PM6 metodu uygulanmıştır. Optimize uygulanan moleküllerden enerji, logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir.

3.1.2. Molekül Setinin Konformer Analizi

Molekül setinin konformelerini uygulamak için Şekil de örnek molekül için Molecular Mechanics/MMFF metodu ile incelenmiştir.

Şekil 5.1: Konforme analizinde incelenen Molecular Mechanics/MMFF metodu

3.1.3. Konformer Analizi Yapılan Molekülün Optimize Edilmesi

Konforme analizinden elde edilen en kararlı molekül optimizesi Şekil de gösterildiği üzere Semi Empirical/PM6 metodu ile incelenmiştir.

Şekil 5.2: Konforme analizinde incelenen Semi-Empirical/PM6 metodu

3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörü ve Bitki Aktiflerinin Autodock Programı İle Hazırlanması

3.2.1. Discovery Studio Visualer Programı için Hazırlanması

Protein Data Bank'tan Asetilkolinesteraz İnhibitorüne ait X-ray kristal yapısı, 2 Å altında çözünürlükte 1DX4 kodlu yapı pdb formatında elde edilmiştir. Bu elde edilen yapı Discovery Studio Visualer programı kullanarak içindeki ligand vesular çıkarılmıştır. Bu hazırlanan yapı doking hesaplamalarında kullanılmak için pdb formatında kaydedilmiştir.

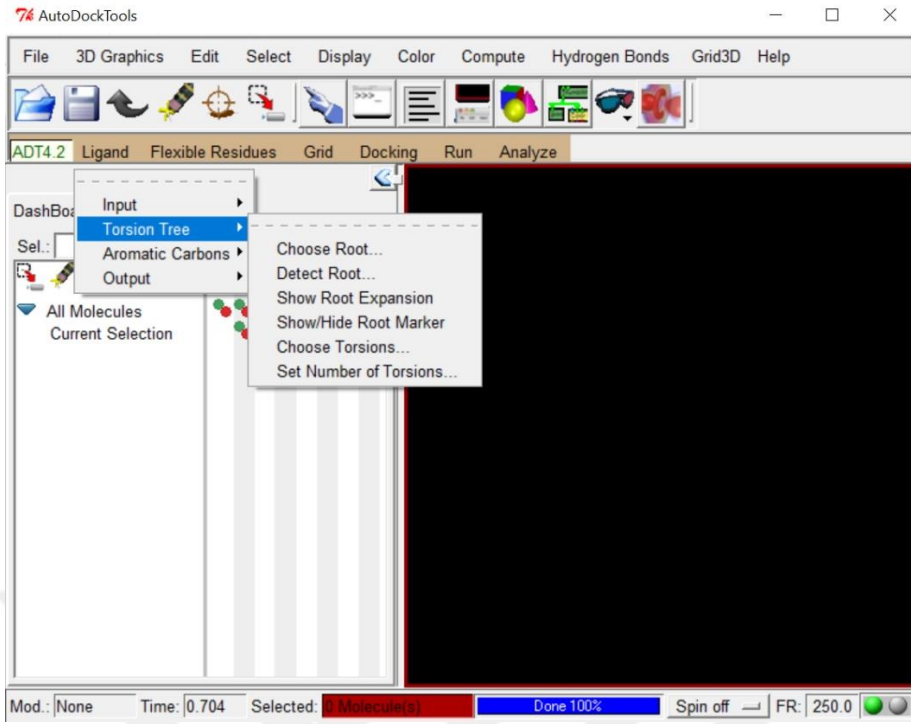
3.2.2. XYZ Koordinatlarının Elde Edilmesi

Protein Data Bank'tan elde edilen enzim için en kuvvetli bağlanma bölgesi incelenerek XYZ koordinatları belirlenmiştir. 1DX4 kodlu yapı için $x = 36.5$, $y = 65$, $z = 10.63$ olarak belirlenmiştir. Grid box $35 \times 35 \times 35 \text{ Å}^3$, $40 \times 40 \times 40 \text{ Å}^3$, $45 \times 45 \times 45 \text{ Å}^3$ 'lük 3 farklı boyutlu küp içerisine alınmıştır.

3.2.3. Enzim ve Ligandların Autodock Programı ile pdbqt Formatında Yazılması

Anti-Alzheimer için 19 ligand, Anti-Demans için ise 13 ligand ve enzim için pdbqt formatında yazılması örnek dahilinde aşağıda verilmiştir.

- Autodock programı açılır, All Molecules > Read Molecule komutu ile enzimin pdb uzantılı dosya açılır.
- Edit > Hydrogens > Add komutu verilerek açılan pencerede All Hydrogens,>Method; noBondOrder > Renumber atoms to include new hydrogens; yes seçenekleri işaretlenip OK butonuna tıklanır.
- Grid > Macromolecule > Choose... butonuna tıklayıp açılan pencerede enzimin ismi çift tıklanarak açılan pencerede Tamam butonuna basılarak klasöre enzimin pdbqt uzantılı hali kaydedilir.
- Dashboard bölümünde enzimin isminin sağ yanındaki kırmızı yuvarlağa tıklanıp enzim arka plana atılır.
- Ligand > Input > Open ile ligandın pdb uzantılı hali açılır. Ligand > Torsion Tree> Choose Root komutu verilir.
- Ligand > Torsion Tree > Detect Root komutu verilir
- Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions komutu verilir ve açılan pencerede Done butonu tıklanır.



Şekil 5.3: Örnek Torsion Tree Sayfası

- Ligand > Torsion Tree > Set Number of Torsions komutu verilir ve açılan pencerede Dismiss butonuna tıklanır.
- Ligand > Output > Save as PDBQT komutu verilir ve ligandın pdbqt uzantılı hali klasöre kaydedilir.

3.2.4. Autodock Vina ve Cmd Programları Kullanılarak Afinite Değerlerinin Bulunması

Komut sistemi kullanarak Autodock Vina programı çalıştırılıp afinite değerleri metin belgesi olarak log dosyası halinde elde edilir. Bunun için dosyaların uzantısı pdb, pdbqt ve config dosyaları kullanılır. Autodock Vina programının komut sistemi ile çalıştırılması ile afinite değeri elde edilir. Afinite değerleri komut programı ile hesaplanıp, hesaplama bittikten sonra klasöre log dosyası olarak kaydedilir.

```

config - Not Deferi
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 1dx4_temiz.pdbqt
ligand = ascorbicacidpm6.pdbqt

center_x = 36.5
center_y = 65
center_z = 10.63

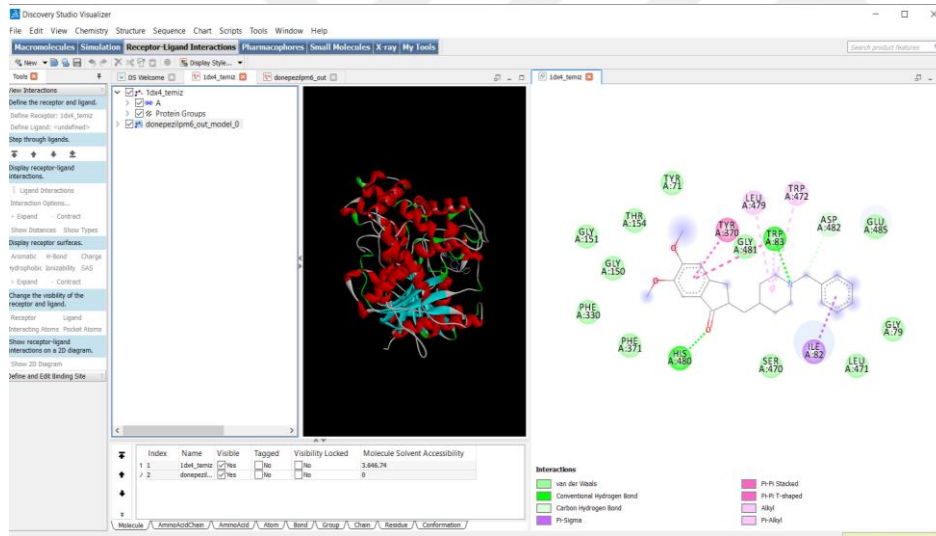
size_x = 45
size_y = 45
size_z = 45

```

Resim 5.4: Örnek config dosyası

3.2.5. Enzim-Ligand Etkileşimlerinin Görüntülemelerinin İncelenmesi

Enzim ve ligand etkileşimleri Discovery Studio Visualizer programı ile enzim ve ligand etkileşimlerinin görüntülemeleri ve bağ uzunlukları elde edilmiştir



Şekil 5.5: Discovery Studio Visualizer Programında Enzim-Ligand Etkileşim Örneği

3.3.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Alzheimer İlaçların Araştırması

Çeşitli sayıda makalenin taranmasıyla Asetilkolinesteraz inhibitörlü Alzheimer ilaçları belirlenmiştir. Bu ilaçlar; Donepezil, Rivastigmin, Takrin

3.3.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Demans İlaçlarının Araştırılması

Çeşitli sayıda makalenin taranmasıyla Asetilkolinesteraz inhibitörlü Demans ilaçları belirlenmiştir. Bu ilaçlar; Donepezil, Galantamin, Rivastigmin

3.3.3. Anti-Alzheimer Özelliğinde Bitki Aktiflerinin Araştırılması

Yüzlerce bitki arasından Anti-Alzheimer özellikli bitki ve bitkilerin aktifleri, Dr. Duke sitesinden taranıp ayrılarak liste haline getirildi.

3.3.4. Anti-Demens Özelliğinde Bitki Aktiflerinin Araştırılması

Yüzlerce bitki arasından Anti-Demens özellikli bitki ve bitkilerin aktifleri, Dr. Duke sitesinden taranıp ayrılarak liste haline getirildi.



4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında Anti-Alzheimer özelliği bulunan bitki aktiflerinin bulunduğu bitkiler Tablo 1' de verilmiştir.

4.1. Moleküllerin Spartan' 14 Programında İncelenmesiyle Elde Edilen Veriler

4.1.1. Alzheimer Özellikli Bitki Aktiflerin Bulunduğu Bitkiler

İlk olarak Dr.Duke internet sitesinden Alzheimer hastalığına iyi gelen aday ilaç molekülleri saptanmıştır. Ardından bu moleküllerinden hangi bitkilerden elde edildiği araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda 19 adet bitki aktif maddelerimiz ve bu maddelerin buldukları bitkiler kaydedildi ve tablo haline getirildi.

Tablo 1: Anti-Alzheimer Bitki Aktif Maddeleri ve Bulunduğu Bitkiler

Molekül Adı	Bulunduğu Bitki
Allithiamine	Sarımsak
Alphatocopherol	Orka
Arecoline	Seylan Kaşusu
Askorbik Asit	Siyah Yılan Kökü
Calebin-a	Zerdeçal
Diosmetin	Bahçe Kekiği
Naringenin	Kaju
Puerarin	Kudzu Çiçeği
Quercetin	Bamya
Rosmarinik Asit	Korean Mint
Smilagenin	Amerika Sabırı
Thiamine	Bamya
Ursolik Asit	Koyun Otu
Beta Turmenore	Zerdeçal
Glabridin	Meyan
Huperzine-a	Akgünlük
Huperzine-b	Yosun
Physostigmine	Manşinel

Bu tez çalışmasında bitki bileşenlerinden yola çıkılarak yeni aday Anti-Alzheimer ilaç aktiflerinin tespit edilmesinde öncelikli basamak olarak gerçekleştirilen QSAR verileri Spartan' 14 programı ile aşağıdaki Tablo 2' de verildiği gibi elde edilmiştir.

4.1.2. Anti-Alzheimer Özellikli Bitki Aktif Verileri

Tablo 2: Spartan'14 Programında Anti-Alzheimer Bitki Aktifleri Sonuçları

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayar üzerinden kimyasal ve moleküler modelleme için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Moleküllerin konformer taramalarını yapmak için Semi-Empirical/PM6 metodu uygulanmıştır. Optimize uygulanan Anti-Alzheimer bitki aktif moleküllerinin enerji, logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir. Bu veriler kaydedilip tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	LogP	α	V	μ	M(g/mol)
Allithiamine	-0.36	68.08	351.91	2.97	354.499
Alphatocopherol	6.70	81.69	521.36	1.34	430.717
Arecoline	0.30	53.17	170.94	2.73	155.197
Askorbik Asit	-2.85	51.61	151.78	2.39	176.124
Calebin-a	-1.16	70.93	387.17	2.95	384.384
Curcumin	-0.46	70.22	378.27	1.02	368.385
Diosmetin	-3.35	62.29	281.18	6.76	300.266
Naringenin	-2.15	60.24	258.21	2.95	272.256
Puerarin	-3.88	70.63	383.64	1.47	416.382
Quercetin	-4.54	61.34	267.91	0.89	302.238
Rosmarinik Asit	-2.13	67.21	341.04	3.83	360.318
Smilagenin	5.65	75.66	457.54	1.46	416.646
Thiamine	-1.14	60.85	263.73	7.88	265.361
Ursolik Asit	7.33	79.63	500.31	3.61	456.711
Beta Turmenore	4.09	60.79	265.59	3.94	218.340
Glabridin	-1.26	66.44	332.53	3.05	324.376
Huperzine-a	-0.34	60.35	259.31	6.44	242.322
Huperzine-b	0.08	61.29	270.73	6.43	256.349
Physostigmine	0.06	63.41	295.08	2.77	275.352

Bu tez çalışmasında hedeflenen yeni aday bitki aktiflerinin tespit edilebilmesi için öncelikle aynı yaklaşımlar ile mevcut olarak satışta bulunan Anti-Alzheimer ilaç bileşiklerinin de QSAR verileri Spartan 14 programı ile aşağıdaki Tablo 3' te verildiği gibi elde edilmiştir.

4.1.3. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Anti-Alzheimer İlaç Verileri

Tablo 3: Spartan'14 Programında Anti-Alzheimer İlaç Aktifleri Spartan'14 Sonuçları

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayar üzerinden kimyasal ve moleküler modelleme için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Moleküllerin konformer taramalarını yapmak için Semi-Empirical/PM6 metodu uygulanmıştır. Optimize uygulanan Anti-Alzheimer ilaç aktif moleküllerinin enerji, logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir. Bulunan tüm parametreler kaydedilip tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	LogP	α	V	μ	M
Donepezil	1.15	72.98	413.04	3.38	379.500
Rivastigmin	0.87	62.43	285.47	3.10	250.342
Takrin	0.24	56.92	215.	3.50	198.259

Anti-Alzheimer bitki aktiflerinin moleküler kenetlenme sonuçları aşağıdaki Tablo 4' te gösterilmiştir.

4.1.4. Anti-Alzheimer Özellikli Bitki Aktiflerin Afinite Değerleri

Tablo 4: Anti-Alzheimer Moleküllerinin Afinite Değerleri

Moleküler kenetleme sonucunda protein ve ligand molekülleri arasındaki “en uygun” bağlanma noktası bulunmuştur. Kenetleme programda çalıştırılan iki molekül arasında etkileşim gerçekleşiyorsa bu molekül kompleksinde; maksimum ve minimum enerjileri saptar. Araştırmalarımız sonucu bulduğumuz 19 adet bitki aktif molekülünün 1DX4 enzimimizle kenetleme işlemi sonrasında, bitki aktif moleküllerinin afinite değerleri kayıt edilerek tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	Affinite Değeri (Kkal/mol)
Allithiamine	-7,2
Alphatocopherol	-10,5
Arecoline	-5,5
Askorbik Asit	-5,6

Calebin-a	-9,1
Curcumin	-9,2
Diosmetin	-8,5
Naringenin	-9,1
Puerarin	-8,3
Quercetin	-8,5
Rosmarinik Asit	-9,3
Smilagenin	-8,4
Thiamine	-7,3
Ursolik Asit	-8,4
Beta Turmenore	-7,9
Glabridin	-8,0
Huperzine-a	-9,9
Huperzine-b	-10,0
Physostigmine	-8,9

Bu tez çalışmasında hedeflenen yeni aday bitki aktiflerinin tespit edilebilmesi için öncelikle aynı yaklaşımlar ile mevcut olarak satışta bulunan Anti-Alzheimer ilaç bileşiklerinin docking sonuçları aşağıdaki Tablo 5’de gösterilmiştir.

4.1.5. Anti-Alzheimer İlaçların Afinite Değerleri

Tablo 5: Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Afinite Değerleri

Protein-ligand kompleksinin oluşumu, iki molekül arasındaki sterik yerleşmeye ve fizikokimyasal etkileşimlere, konformasyon değişimlerine ve çözücü ile etkileşime bağlıdır. Araştırmalarımız sonucu bulduğumuz Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktif moleküllerimizin ilaç olma potansiyellerini karşılaştırabilmek adına güncel olarak kullanılan Anti-Alzheimer ilaç moleküllerinin 1DX4 enzimiyle kenetleme sonucunda afinite değerleri kayıt edilerek tablo haline getirildi.

Molekül Adı	Afinite Değeri
Donepezil	-8,3
Rivastigmin	-7,2
Takrin	-8,6

Mevcut kullanılmakta olan Anti-Alzheimer ilaçların Asetilkolinesteraz inhibitörü ile olan enzim – ligand etkileşimleri aşağıdaki Tablo 6’ de verilmiştir.

4.1.6. Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim – Ligand etkileşimleri

Tablo 6: Anti-Alzheimer İlaç Aktiflerinin Aminoasit Etkileşim Verileri

Kenetleme proteinlerin fonksiyonlarının diğer moleküllerle etkileşimlerinden nasıl etkilendiğini gösterir. Günümüzde Alzheimer tedavisi için kullanılan ilaç moleküllerinin 1DX4 enzimiyle kenetleme yapılması sonucunda, enzim-ligand etkileşimlerinde hangi aminoasitlerin yer aldığı kayıt edildi ve tablo haline getirildi.

Molekül Adı	Etkileşim Verileri
Donepezil	HIS 480, ILE 82, LEU 479, ASP 482, TRP 783, TRP 472,
Rivastigmin	HIS 480, TRP 83, THR 154, TYR 370
Takrin	TRP 83, TRP 472, LEU 479, TYR 370

Aday Anti-Alzheimer bitki aktiflerinin Asetilkolinesteraz inhibitörü ile Enzim- Ligand etkileşimleri aşağıdaki Tablo 7’ de gösterilmiştir.

4.1.7. Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü ile Enzim – Ligand Etkileşimleri

Tablo 7: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Aminoasit Etkileşim Verileri

Kenetleme ilaç tasarımı için anahtar noktadır. Doking sonuçları hedef proteinler için seçici inhibitörler bulunmasını ve böylece yeni ilaçlar tasarlanmasını sağlamaktadır. Bu noktada araştırmalarımız sonucu bulduğumuz 19 adet bitki aktif molekülünün enzim-ligand etkileşimlerini ayrıntılı inceleyerek, etkileşimde buldukların aminoasitlerin listesi çıkartılmıştır. Burada amaç güncel olarak kullanılan Anti-Alzheimer ilaçlarıyla ortak aminoasit saptamak ve bulduğumuz bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerinin incelenbilmesidir.

Molekül Adı	Etkileşim Verileri
-------------	--------------------

Allithiamine	TYR 71, THR 154, SER 238, TRP 83, HIS 480, TRP 472, TYR 370
Alphatocopherol	TYR 234, TRP 321, PHE 330, PHE 371, TYR 71, TYR 370, TRP 83, HIS 480
Arecoline	TRP 83, THR 154, TYR 370, TYR 71
Askorbik Asit	GLU 237, SER 238, HIS 480, TYR 162
Calebin-a	TRP 472, HIS 480, SER 238, GLY 150
Curcumin	SER 238, TRP 83, TYR 374, GLY 149, THR 154, TYR 71, TYR 370
Diosmetin	TRP 472, ASP 482, HIS 480, LEU 479, TRP 83, TYR 71, TYR 370, THR 154
Naringenin	HIS 480, GLY 149, TYR 162, TRP 83, TYR 370, TYR 71, GLU 80
Puerarin	THR 469, ASP 482, GLY 79, TRP 83, GLU 485, LEU 496
Quercetin	TRP 83, TRP 472, THR 154, SER 238, HIS 480, TYR 370
Rosmarinic Acid	TYR 71, GLY 150, TRP 83, TYR 370, THR 154, GLU 237, HIS 480
Smilagenin	ILE 548, ILE 541, TYR 462, TYR 539
Thiamine	LEU 479, TRP 472, TRP 83, TYR 370, TYR 71, GLY 150, THR 154, PHE 371
Ursolik Asit	VAL 381, TRP 321, TYR 324, ASP 375

Beta Turmenore	PHE 371, PHE 330, TYR 370, TRP 83, TRP 472
Glabridin	ASP 545, SER 543, THR 464, ILE 548, ILE 541, TYR 539, PRO 555, TYR 462
Huperzine-a	TYR 71, TRP 83, TYR 370
Huperzine-b	PRO 270, HIS 438, TRP 563, PRO 443, CYS 442
Physostigmine	THR 154, TRP 83, TYR 370, TRP 472, HIS 480, ASP 482,

4.1.8. Anti-Demens Bitki Aktiflerinin ve İlaç Aktiflerinin Etkişelime Girdiği Aminoasitler

Enzim ve ligand etkileşimleri Discovery Studio Visualizer programı ile enzim ve ligand etkileşimlerinin görüntülemeleri ve bağ uzunlukları elde edilmiştir. Kenetleme işleminin ardından elde ettiğimiz verilerden enzim-ligand bağlanmasında hangi aminoasitlerin kullanıldığı bilgisi, varolan Anti-Alzheimer ilaç aktif moleküllerinin kullandığı aminoasitler ile karşılaştırma ve bulduğumuz 19 adet bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansitellerini karşılaştırma ve tartışma imkanı sağlamaktadır. Bu ayrıntılı tabloda hangi aminoasitlerin daha sık kullanıldığı, hangilerinin ortak olduğu kolaylıkla anlaşılabilir.



Tablo 8: Anti-Alzheimer Bitki Aktif ve İlaç Aktif Moleküllerinin Etkileşime Girdiği Aminoasitler Ortak Tablosu

	H	H1	I	I1	I2	L	L1	D	D1	D2	W	W1	W2	W3	W4	T	T1	T2	Y	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	S	S1	F	F1	E	E1	E2	G	G1	G2	V	P	P1	P2	C								
Allithiamine	H										W		W2			T			Y		Y3						S																						
Alphatocopherol	H												W2	W3					Y	Y2	Y3								F	F1																			
Arecoline													W2			T			Y		Y3																												
Askorbik Asit	H																						Y5				S				E																		
Calebin-a	H										W																S							G															
Curcumin													W2			T			Y		Y3	Y4					S																G1						
Diosmetin	H					L		D			W		W2			T			Y		Y3																												
Naringenin	H												W2						Y		Y3			Y5								E1											G1						
Puerarin							L1	D					W2				T1																E2											G2					
Quercetin	H										W		W2			T			Y								S																						
Rosmarinik Asit	H												W2			T			Y			Y3										E																	
Smilagenin				I1	I2																					Y7	Y8																						
Thiamine						L					W		W2						Y		Y3																									G			
Ursolik Asit									D1					W3										Y6																					V				
Beta Turmerone											W		W2						Y																														
Glabridin				I1	I2					D2								T2								Y7	Y8	S1																		P			
Huperzine-A													W2						Y		Y3																												
Huperzine-B		H1													W4																																P1	P2	C
Physostigmine	H							D			W		W2			T			Y																														
Donepezil	H		I		L			D			W		W2																																				
Rivastigmin	H												W2			T			Y																														
Takrin							L1				W		W2						Y																														

Aday Anti-Alzheimer bitki aktiflerinin, ücretsiz bir internet veritabanından belirli bir oranda (0. 7) benzerliği araştırılmıştır ve aşağıdaki Tablo 8’ de gösterilmiştir.

4.1.9 Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Drugbank Sonuçları

Tablo 9: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin Drug Bank Verileri

DrugBank veritabanı, farmakolojik, kimyasal ilaçların etki mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayan bir veritabanıdır. Burada bu parametreye bakmamızdaki amaç Anti-Alzheimer bitki aktif moleküllerinin ilaç olabileme potansiyellerini karşılaştırabilmektir.

Molekül Adı	Drug Bank Verileri
Allithiamine	Thiamine disulfide, Sulbutiamine, Fursultiamine
Alphatocopherol	Vitamin E, DL-alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Chromanol, D-alpha-Tocopherol acetate, alpha-Tocopherol succinate, Tocotrienol, Erteberel, (3AS,4R,9BR)-4-(4-HYDROXYPHENYL)-6-(METHOXYMETHYL)-1, 2, 3, 3A, 4, 9B-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]CHROMEN-8-OL, Tocopheryl nicotinate, Nabilone
Arecoline	Arecoline, Guvacine
Askorbik Asit	Ascorbic acid, Ferrous ascorbate, Sodium ascorbate, Calcium ascorbate, Magnesium ascorbate, Zinc ascorbate, (2E,4R,5S)-2, 3, 4, 5-TETRAHYDROXY-6-(PALMITOYLOXY)HEX-2-ENOIC ACID, Niacinamide ascorbate
Calebin-a	Ethyl ferulate
Curcumin	Curcumin, Curcumin sulfate
Diosmetin	Diosmetin, Tricetin, Luteolin, Apigenin, Hispidulin, Chrysin, Myricetin, Quercetin, Baicalein, Recoflavone, Fisetin, Kaempherol, 5, 7, 2'- trihydroxy-6,8-dimethoxyflavone,

	Flavone, beta-Naphthoflavone, alpha-Naphthoflavone, Efloxate, Icaritin, Quercetin-3'-O-phosphate
Naringenin	Naringenin, Sakuranetin, 5-deoxyflavanone, (2S)-7- hydroxyflavanone, 4'-Hydroxyflavanone, Hesperetin, Taxifolin, Dihydromyricetin, Silibinin, Epigallocatechin, Epicatechin, Cianidanol
Puerarin	Puerarin
Quercetin	Myricetin, Quercetin, Fisetin, Kaempherol, Tricetin, Luteolin, Diosmetin, Baicalein, Quercetin-3'-O-phosphate, Apigenin, Chrysin, Hispidulin, 5, 7, 2'- trihydroxy- 6, 8- dimethoxyflavone, Icaritin, Recoflavone, Flavone, beta- Naphthoflavone, alpha-Naphthoflavone
Rosmarinik Asit	Salvianolic acid A
Smilagenin	Smilagenin
Thiamine	Thiamine, Thiamine(1+) monophosphate, Monophosphothiamine, Cocarboxylase, Trifluoro-thiamin phosphate, 6'-Methyl-Thiamin Diphosphate, 2-Acetyl-3-[(4- Amino-2-Methyl-5-Pyrimidinyl)Methyl]-4-Methyl-5-(4, 6, 6- Trihydroxy-3,5-Dioxa-4,6-Diphosphahex-1-Yl)Thiazolium Inner Salt P,P'-Dioxide
Ursolik Asit	Ursolic acid, Madecassic acid, Asiatic acid, Enoxolone, Ursadiol, Prasterone, Pregnenolone
Beta Turmerone	Levoverbenone, Verbenone, Dydrogesterone, Medrogestone, 4-Oxoretinol, Progesterone, 19-norandrostenedione, Androstenedione
Glabridin	ME-344
Huperzine-a	Huperzine A, Huperzine B, Mimopezil
Huperzine-b	Huperzine B, Huperzine A

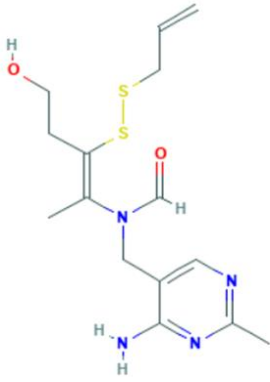
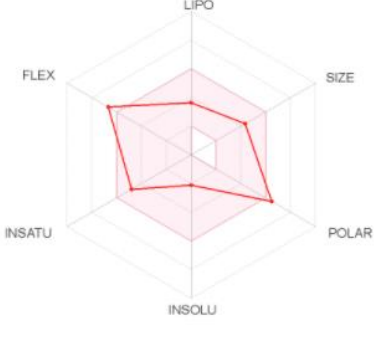
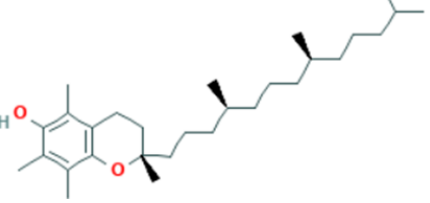
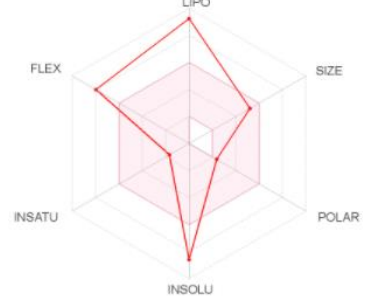
Physostigmine

Physostigmine, Phenserine, Posiphen, (3,4,8b-Trimethyl-3-oxido-2,3a-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]indol-3-ium-7-yl) N-(2-ethylphenyl)carbamate

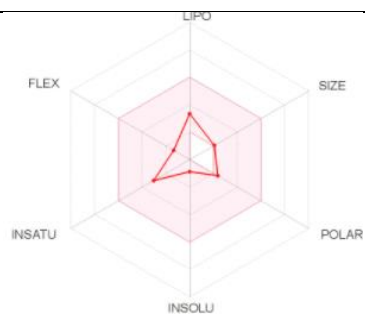
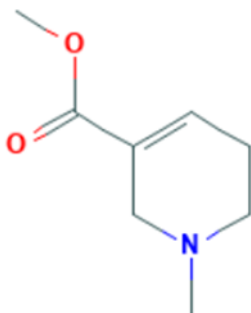
Bu tez çalışmasında Anti-Alzheimer özellikli bitki aktiflerinin 2 boyutlu görüntüleri ve ADME parametrelerine göre değerlendirme ve 2 boyutlu yapı sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.1.10. Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları**Tablo 10: Anti-Alzheimer Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Parametreleri**

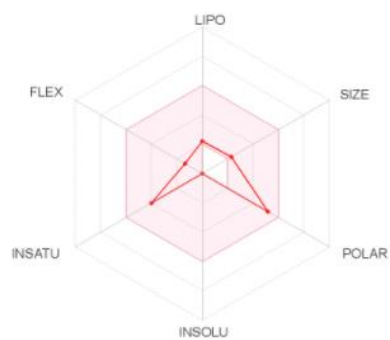
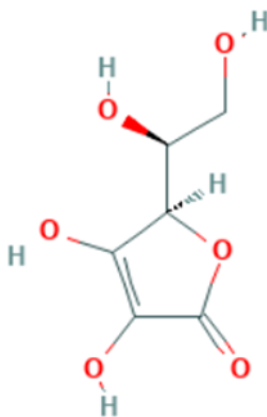
Bu parametreyi inceleyerek bulduğumuz aday 19 adet Anti-Alzheimer ilaç aktif molekülünün ilaç olabilme potansiyelini belirlememizde yardımcı olmaktadır.

Molekül Adı	2 Boyutlu Yapıları	ADME Görüntüleri
Allithiamine		
Alphatocopherol		

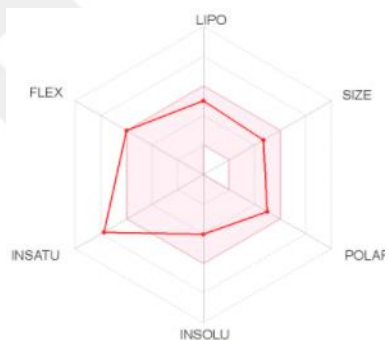
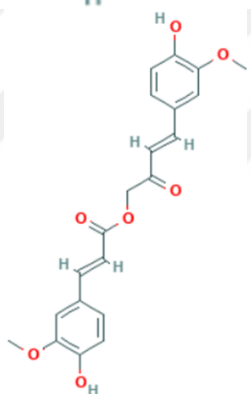
Arecoline



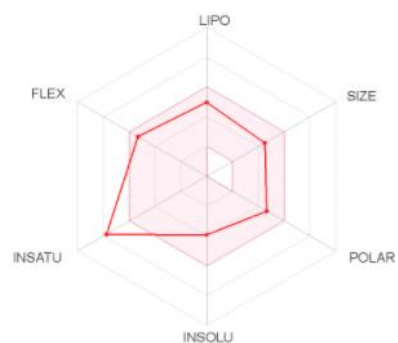
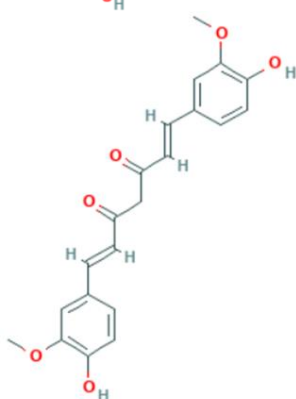
Askorbik Asit



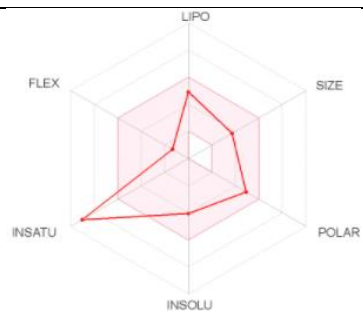
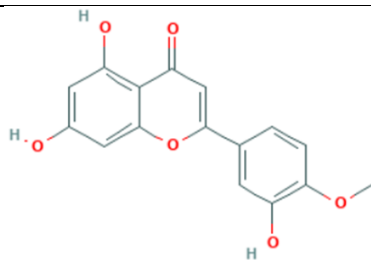
Calebin-a



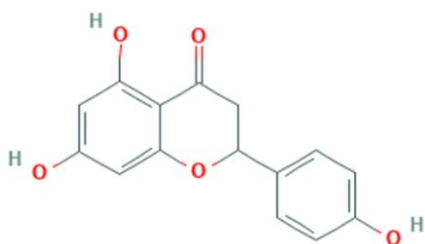
Curcumin



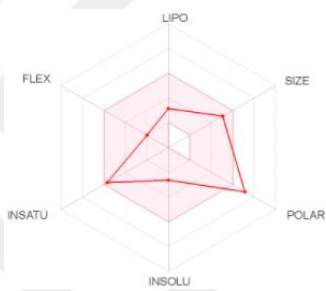
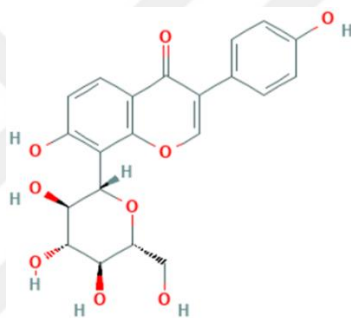
Diosmetin



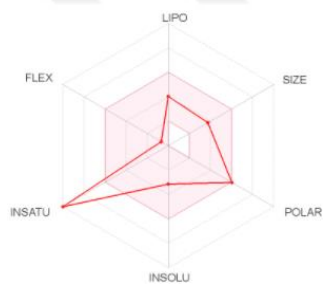
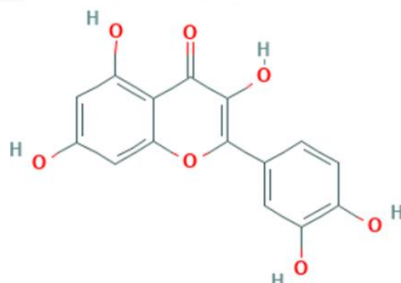
Naringenin



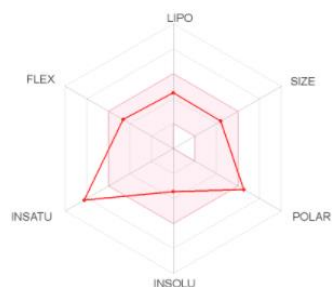
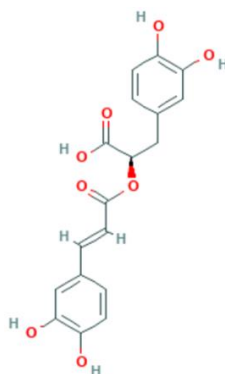
Puerarin



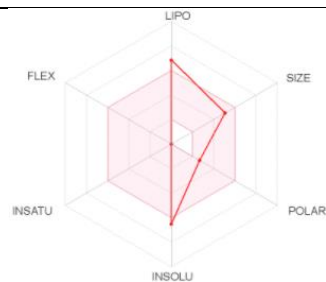
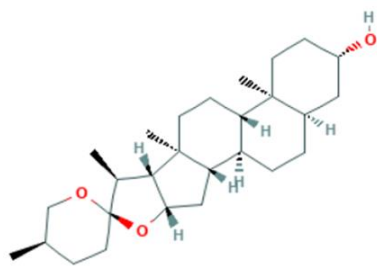
Quercetin



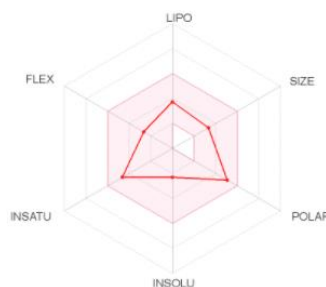
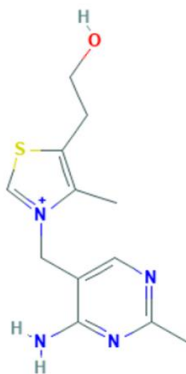
Rosmarinik Asit



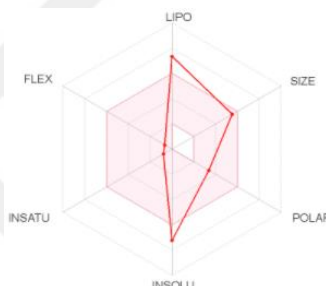
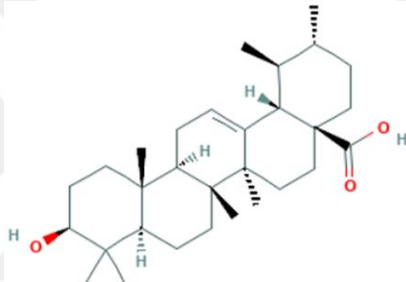
Smilagenin



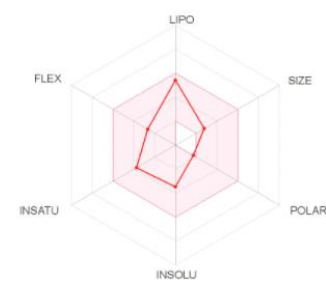
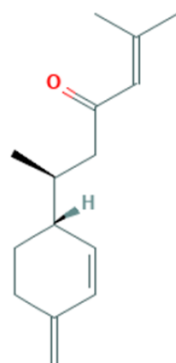
Thiamine



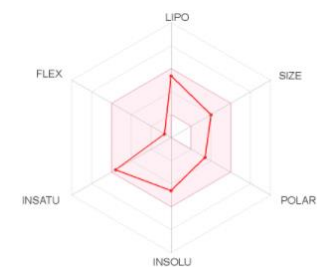
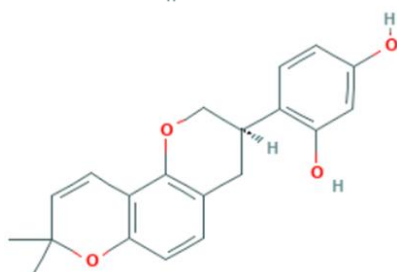
Ursolik Asit



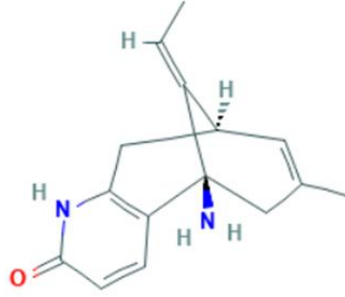
Beta Turmenore



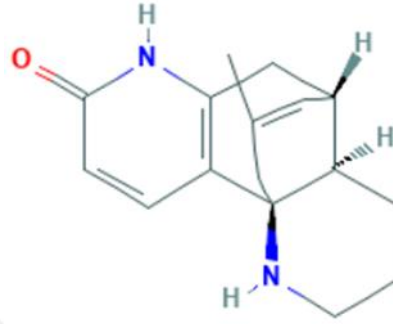
Glabridin



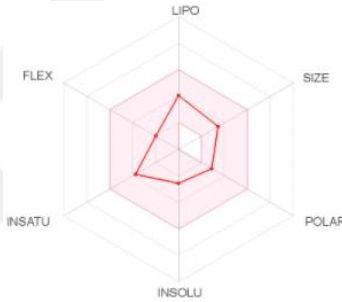
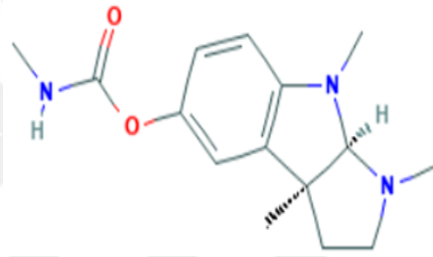
Huperzine-a



Huperzine-b



Physostigmine



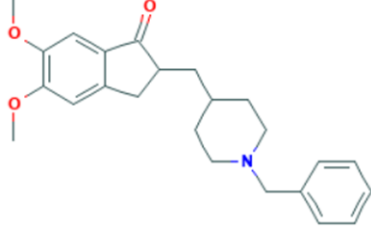

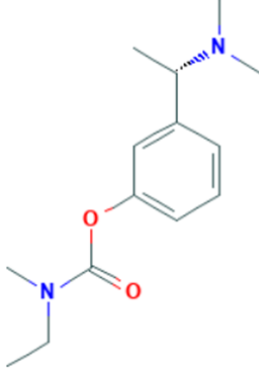

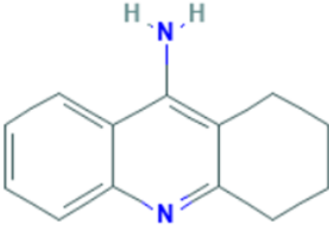
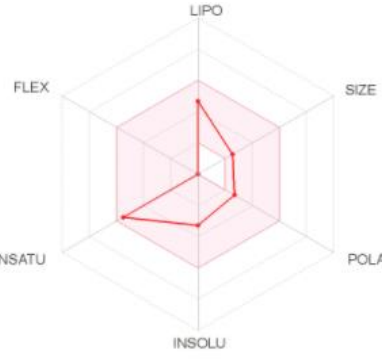
Bu tez çalışmasında kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların ADME parametrelerine göre değerlendirme ve 2 boyutlu yapı sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.1.11. Anti-Alzheimer Aday İlaç Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri Ve ADME Sonuçları

Tablo 11: Asetilkolinesteraz İnhibitörlü İlaçların 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME parametreleri

ADME ilaç keşfini desteklemek için bir veya daha fazla küçük molekülün ADME parametrelerini, farmakokinetik özelliklerini, ilaç benzeri doğasını ve tıbbi kimyaya uygunluğunu tahmin etmenin yanı sıra fizikokimyasal tanımlayıcıları hesaplamana da olanak tanır. Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaç moleküllerinin ADME

verilerine bakarak, bulduğumuz 19 adet Anti-Alzheimer bitki aktif molekülleri ile karşılaştırma ve bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerini tartışabilmemize olanak sağlamaktadır.

Molekül Adı	2 Boyutlu Yapıları	ADME Görüntüleri
Donepezil		
Rivastigmin		
Takrin		

4.2. Demans Hastalığı İçin Çalışılan Parametre Sonuçları

4.2.1. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktiflerin Bulunduğu Bitkiler

Bu tez çalışmasında Anti-Demans özelliği bulunan bitki aktiflerinin bulunduğu bitkiler Tablo 11’ de verilmiştir.

Anti-Demans Özellikli Aktiflerin Bulunduğu Bitkiler

Tablo 12: Anti-Demans Bitki Aktif Maddeleri ve Bulunduğu Bitkiler

İlk olarak Dr.Duke internet sitesinden Demans hastalığına iyi gelen aday ilaç molekülleri saptanmıştır. Ardından bu moleküllerinden hangi bitkilerden elde edildiği araştırılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda 13 adet bitki aktif maddelerimiz ve bu maddelerin buldukları bitkiler kaydedildi ve tablo haline getirildi.

Molekül Adı	Bulunduğu Bitki
Alphatocopherol	Okra
Askorbik Asit	Okra
Diosmetin	Bahçe Kekliği
Folik Asit	Civan Perçemi
Niacin	Altın Kivi
Puerarin	Kudzu Çiçeği
Rutin	Kudzu Çiçeği
Smilagenin	Amerika Sabırı
Thiamine	Bamya
Tryptophan	Bamya
Glabridin	Meyan
Isorhynchophylline	Kedi Pençesi
Rhynchophylline	Kratom

Bu tez çalışmasında bitki bileşenlerinden yola çıkılarak yeni aday Anti-Demans ilaç aktiflerinin tespit edilmesinde öncelikli basamak olarak gerçekleştirilen QSAR verileri Spartan' 14 programı ile aşağıdaki Tablo 12' de verildiği gibi elde edilmiştir.

4.2.2. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktif Verileri

Tablo 13: Spartan'14 Programında Anti-Demans Bitli Aktifleri Sonuçları

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayar üzerinden kimyasal ve moleküler modelleme için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Moleküllerin konformer taramalarını yapmak için Semi-Empirical/PM6 metodu uygulanmıştır. Optimize uygulanan Anti-Demans bitki aktif moleküllerinin enerji, logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir. Bu veriler kaydedilip tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	LogP	α	V	μ	M
Alphatocopherol	6.70	81.69	521.36	1.34	430.717
Askorbik Asit	-2.85	51.61	151.78	2.39	176.124
Diosmetin	-3.35	62.29	281.18	6.76	300.266
Folik Asit	-2.33	72.70	406.15	10.65	441.404
Niacin	-0.02	49.00	121.57	1.35	123.111
Rutin	-7.42	83.22	538.04	5.93	610.521
Puerarin	-3.88	70.63	384.38	2.80	416.382
Smilagenin	5.65	75.66	457.54	1.46	416.646
Thiamine	-1.14	60.85	263.73	7.88	265.361
Tryptophan	-1.42	56.26	208.23	4.11	204.229
Glabridin	-1.26	66.46	332.83	3.23	324.376
Isorhynchophylline	0.55	71.93	401.59	6.42	384.476
Rhynchophylline	0.55	71.95	401.55	1.68	384.476

Bu tez çalışmasında hedeflenen yeni aday bitki aktiflerinin tespit edilebilmesi için öncelikle aynı yaklaşımlar ile mevcut olarak satışta bulunan demans ilaç bileşiklerinin docking sonuçları aşağıdaki Tablo 13' de gösterilmiştir.

4.2.3. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Anti-Demans İlaç Verileri

Tablo 14: Spartan'14 Programında Anti-Demans İlaç Aktifleri Sonuçları

Spartan'14, Wavefunction'ın bilgisayar üzerinden kimyasal ve moleküler modelleme için kullanılan bir bilgisayar programıdır. Moleküllerin konformer taramalarını yapmak için Semi-Empirical/PM6 metodu uygulanmıştır. Optimize uygulanan Anti-Demans ilaç aktif moleküllerinin enerji, logP, polarizability, hacim, dipol moment, ağırlık parametreleri elde edilmiştir. Bulunan tüm parametreler kaydedilip tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	LogP	α	V	μ	M
Donepezil	1.15	72.98	413.04	3.38	379.500
Galantamin	-1.23	63.48	297.19	4.69	287.359
Rivastigmin	0.87	62.43	285.47	3.10	250.342

Anti-Demans bitki aktiflerinin moleküler kenetlenme (docking) sonuçları aşağıdaki Tablo 14' da gösterilmiştir.

4.2.4. Anti-Demans Özellikli Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri

Tablo 15: Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Afinite Değerleri

Proteinlerin fonksiyonlarının diğer moleküllerle etkileşimlerinden nasıl etkilendiğini gösterir. Üç boyutlu yapısı bilinen hedef proteinlerin sayısı arttıkça doking çalışmaları büyük önem kazanmaktadır. Araştırmalarımız sonucu bulduğumuz 13 adet bitki aktif molekülünün 1DX4 enzimimizle kenetleme işlemi sonrasında, bitki aktif moleküllerinin afinite değerleri kayıt edilerek tablo haline getirilmiştir.

Molekül Adı	Afinite Değeri
Alphatocopherol	-10,5
Askorbik Asit	-5,6

Diosmetin	-8,5
Folik Asit	-9,5
Niacin	-5,3
Puerarin	-8,3
Rutin	-8,5
Smilagenin	-8,4
Thiamine	-7,3
Tryptophan	-7,8
Glabridin	-8,4
Isorhynchophylline	-7,2
Rhynchophylline	-8,5

Bu tez çalışmasında hedeflenen yeni aday bitki aktiflerinin tespit edilebilmesi için öncelikle aynı yaklaşımlar ile mevcut olarak satışta bulunan Anti-Alzheimer ilaç bileşiklerinin docking sonuçları aşağıdaki Tablo 15’te gösterilmiştir.

4.2.5. Anti-Demens İlaçların Afinite Değerleri

Tablo 16: Anti-Demens İlaç Aktiflerinin Afinite Değerleri

Kenetlemenin amaçları; tek bir ligand için farklı yönelimleri sıralama, bağlanma serbest enerjisinin belirlenmesi, veri bankasında ki ligandları sıralama yapmaktır. Araştırmalarımız sonucu bulduğumuz Anti-Demens özellik gösteren bitki aktif moleküllerimizin ilaç olma potansiyellerini karşılaştırabilmek adına güncel olarak kullanılan Anti-Demens ilaç moleküllerinin 1DX4 enzimiyle kenetleme sonucunda afinite değerleri kayıt edilerek tablo haline getirildi.

Molekül Adı	Afinite Değeri
Donepezil	-8,3
Rivastigmin	-7,2
Galantamin	-9,2

Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Demans ilaçlarının, Asetilkolinesteraz inhibitörü ile enzim – ligand etkileşimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

4.2.6. Anti-Demans İlaç Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü İle Enzim – Ligand Etkileşimleri

Tablo 17: Anti-Demans İlaç Aktiflerinin Aminoasit Etkileşimi Verileri

Günümüzde Demans tedavisi için kullanılan ilaç moleküllerinin 1DX4 enzimiyle kenetleme yapılması sonucunda, enzim-ligand etkileşimlerinde hangi aminoasitlerin yer aldığı kayıt edildi ve tablo haline getirildi.

Molekül Adı	Etkileşim Verileri
Donepezil	HIS 480, ILE 82, LEU 479, ASP 482, TRP 783, TRP 472,
Rivastigmin	HIS 480, TRP 83, THR 154, TYR 370
Galantamin	HIS 480, ASN 84, TYR 370, TRP 83

Araştırmalar sonucunda aday Demans bitki aktiflerinin Asetilkolinesteraz inhibitörü ile olan enzim – ligand etkileşimi aşağıdaki Tablo 17’ de verilmiştir.

4.2.7 Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Asetilkolinesteraz İnhibitörü İle Enzim – Ligand Etkileşimleri

Tablo 18: Anti-Demans Bitki Aktiflerinin Aminoasit Etkileşimi Verileri

Üç boyutlu yapısı bilinen hedef proteinlerin sayısı arttıkça doking çalışmaları büyük önem kazanmaktadır. Bu noktada araştırmalarımız sonucu bulduğumuz 13 adet bitki aktif molekülünün enzim-ligand etkileşimlerini ayrıntılı inceleyerek, etkileşimde buldukların aminoasitlerin listesi çıkartılmıştır. Burada amaç güncel olarak kullanılan Anti-Demans ilaçlarıyla ortak aminoasit saptamak ve bulduğumuz bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerinin incelenebilmesidir.

Molekül Adı	Etkileşim Verileri
Alphatocopherol	TYR 234, TRP 321, PHE 330, PHE 371, TYR 71, TYR 370, TRP 83, HIS 480
Askorbik Asit	GLU 237, SER 238, HIS 480, TYR 162
Diosmetin	TRP 472, ASP 482, HIS 480, LEU 479, TRP 83, TYR 71, TYR 370, THR 154
Folik Asit	TRP 271, TYR 71, GLY 150, SER 238, TYR 370, HIS 480, TRP 472, LEU 479, ILE 82, TRP83
Puerarin	THR 469, ASP 482, GLY 79, TRP 83, GLU 485, LEU 496
Niacin	TYR 374, TRP 83, THR 154
Rutin	ASP 160, LEU 496, ILE 82, SER 78, TRP 472, SER 470, THR 469, TYR 498
Smilagenin	ILE 548, ILE 541, TYR 462, TYR 539
Thiamine	LEU 479, TRP 472, TRP 83, TYR 370, TYR 71, GLY 150, THR 154, PHE 371
Tryptophan	TYR 370, TRP 83, THR 154, GLU 80, ASN 84,
İsoryhynchophylline	TYR 498, GLN 497, LEU 496, ILE 82, ILE 161, GLN 490
Glabridin	ASP 545, SER 543, THR 464, ILE 548, ILE 541, TYR 539, PRO 555, TYR 462
Rhynchophylline	THR 469, GLU 485, LEU 471, SER 470, TRP 472, ILE 161, ILE 82

4.2.8. Anti-Demans Bitki Aktiflerinin ve İlaç Aktiflerinin Etkişelime Girdiği Aminoasitler

Enzim ve ligand etkileşimleri Discovery Studio Visualizer programı ile enzim ve ligand etkileşimlerinin görüntülemeleri ve bağ uzunlukları elde edilmiştir. Kenetleme işleminin ardından elde ettiğimiz verilerden enzim-ligand bağlanmasında hangi aminoasitlerin kullanıldığı bilgisi, varolan Anti-Demans ilaç aktif moleküllerinin kullandığı aminoasitler ile karşılaştırma ve bulduğumuz 13 adet bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansitellerini karşılaştırma ve tartışma imkanı sağlamaktadır. Bu ayrıntılı tabloda hangi aminoasitlerin daha sık kullanıldığı, hangilerinin ortak olduğu kolaylıkla anlaşılabilir.



Tablo 19: Anti-Demens Bitki Aktif ve İlaç Aktif Moleküllerinin Etkileşime Girdiği Aminoasitler Ortak Tablosu

	Y	Y2	Y3	Y4	Y5	Y7	Y8	Y9	W	W1	W2	W3	W9	F	F1	H	E	E2	E3	S	S1	S2	S3	D	D2	D4	L	L1	L9	T	T1	T9	G	G2	I	I3	I1	I2	N	Q	Q1	P3						
Alphatocopherol	Y	Y2	Y3								W2	W3		F	F1	H																																
Askorbik Asit					Y5											H	E			S																												
Diosmetin	Y		Y3					W			W2					H								D			L			T																		
Folik Asit	Y		Y3						W		W2		W9			H				S								L					G		I													
Puerarin											W2							E2						D				L1		T1			G2															
Niacin				Y4							W2																				T																	
Rutin								Y9	W											S		S2	S3			D4	L1		T1						I													
Smilagenin						Y7	Y9																																									
Thiamine	Y		Y3						W		W2				F1												L			T		G																
Tryptophan	Y										W2								E3												T										N							
ryhncophylline						Y7																						L1															I			I2	Q	Q1
Glabridin						Y7	Y8														S1				D2						T1															P3		
thynchophylline									W									E2					S3						L9		T1														I			I2
Donepezil									W	W1						H									D			L																				
Rivastigmin	Y										W2					H															T																	
Galantamin	Y										W2					H																															N	

Aday Anti-Demens bitki aktiflerinin, ücretsiz bir internet veritabanından belirli bir oranda (0.7) benzerliği araştırılmıştır ve aşağıdaki Tablo 18’ de gösterilmiştir.

4.2.9. Anti-Demens Bitki Aktiflerinin Drugbank Sonuçları

Tablo 20: Anti-Demens Bitki Aktiflerinin Drug Bank Verileri

Burada bu parametreye bakmamızdaki amaç Anti-Demens bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerini karşılaştırabilmektir.

Molekül Adı	Etkileşim Verileri
Alphatocopherol	Vitamin E, DL-alpha-Tocopherol, gamma-Tocopherol, Chromanol, D-alpha-Tocopherol acetate, alpha-Tocopherol succinate, Tocotrienol, Erteberel, (3AS,4R,9BR)-4-(4-HYDROXYPHENYL)-6-(METHOXYMETHYL)-1,2,3,3A,4,9B-HEXAHYDROCYCLOPENTA[C]CHROMEN-8-OL, Tocopheryl nicotinate, Nabilone
Askorbik Asit	Ascorbic acid, Ferrous ascorbate, Sodium ascorbate, Calcium ascorbate, Magnesium ascorbate, Zinc ascorbate, (2E,4R,5S)-2,3,4,5-TETRAHYDROXY-6-(PALMITOYLOXY)HEX-2-ENOIC ACID, Niacinamide ascorbate
Diosmetin	Diosmetin, Tricetin, Luteolin, Apigenin, Hispidulin, Chrysin, Myricetin, Quercetin, Baicalein, Recoflavone, Fisetin, Kaempferol, 5,7,2'-trihydroxy-6,8-dimethoxyflavone, Flavone, beta-Naphthoflavone, alpha-Naphthoflavone, Efloxate, Icaritin, Quercetin-3'-O-phosphate
Folik Asit	Folic acid, Aminopterin, Etarfolatide, Methotrexate, Talotrexin, Pteric acid, METHYL 1-(4-[(2,4-DIAMINOPTERIDIN-6-

	YL)METHYL]AMINO}BENZOYL)PIPERIDINE-4-CARBOXYLATE, METHYL 1-(4-[(2,4-DIAMINOPTERIDIN-6-YL)METHYL](METHYL)AMINO}BENZOYL)PIPERIDINE-4-CARBOXYLATE, Phosphorylated Dihydropteroate
Puerarin	Puerarin
Niacin	Niacin, Aluminium nicotinate, Chromium nicotinate, Methyl nicotinate, Nicotiny alcohol, Nicotinaldehyde
Rutin	Rutin, Isoquercetin, Isoquercitrin, Monoxerutin, Troxerutin, Diosmin, Hidrosmin, Icarin
Smilagenin	Smilagenin
Thiamine	Thiamine, Thiamine(1+) monophosphate, Monophosphothiamine, Cocarboxylase, Trifluoro-thiamin phosphate, 6'-Methyl-Thiamin Diphosphate, 2-Acetyl-3-[(4-Amino-2-Methyl-5-Pyrimidinyl)Methyl]-4-Methyl-5-(4,6,6-Trihydroxy-3,5-Dioxa-4,6-Diphosphahex-1-Yl)Thiazolium Inner Salt P,P'-Dioxide
Tryptophan	Tryptophan, D-Tryptophan, 2-Amino-3-(1h-Indol-3-Yl)-Propan-1-Ol, 5-fluorotryptophan, Oxitriptan, Indolepropionic acid, Indoximod, 2-amino-3-(4-amino-1H-indol-3-yl)propanoic acid, Beta-Hydroxytryptophane, 4-Fluorotryptophane, Indopan, Tryptophanamide, 2-Hydroxy-Tryptophan, 1-hydroperoxy-L-tryptophan, Etryptamine, Imino-Tryptophan, 3-(INDOL-3-YL) LACTATE, 3-Indolebutyric Acid, 3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)propanoic acid, 7-Aza-L-tryptophan, Tryptamine, Golotimod, Stansoporfin, 3-{3-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]-1H-INDOL-7-YL}PROPAN-1-OL, Coproporphyrin I, Dimethyltryptamine, Co(III)-(Deuteroporphyrin IX), (1S)-

1-AMINO-2-(1H-INDOL-3-YL)ETHANOL,
Indoleacetamide

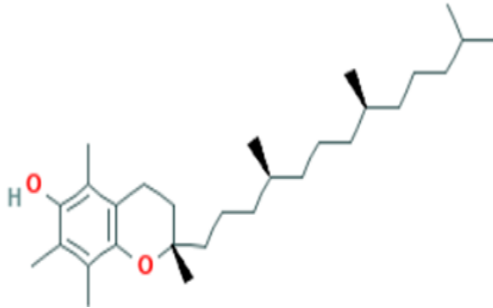
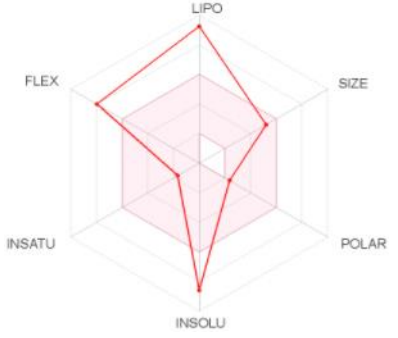
İsoryhynchophyllin e	Sonuç Yok
Glabridin	ME-344
Rhynchophylline	Sonuç Yok

Bu tez çalışmasında Anti-Demans özellikli bitki aktiflerinin ADME parametrelerine göre değerlendirme ve 2 boyutlu yapı sonuçları aşağıda verilmiştir.

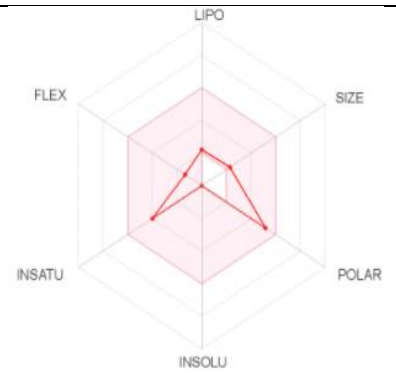
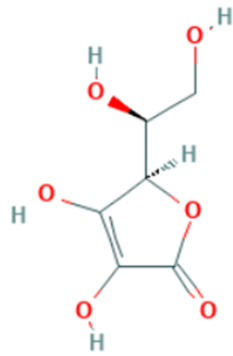
4.2.10 Anti-Demans Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları

Tablo 21: Anti-Demans Bitki Aktifleri SwissAdme Parametreleri ve 2 Boyutlu Yapıları

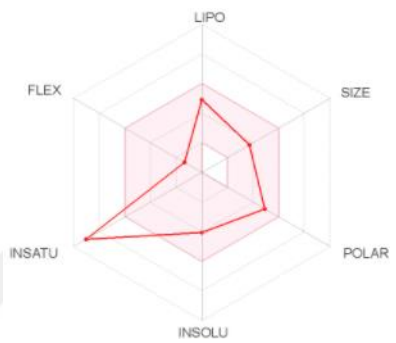
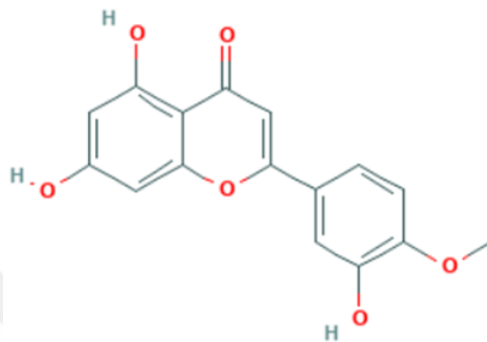
Bu parametreyi inceleyerek bulduğumuz aday 13 adet Anti-Demans ilaç aktif molekülünün ilaç olabilme potansiyelini belirlememizde yardımcı olmaktadır.

Molekül Adı	2 Boyutlu Yapıları	ADME Görüntüleri
Alphatocopherol		

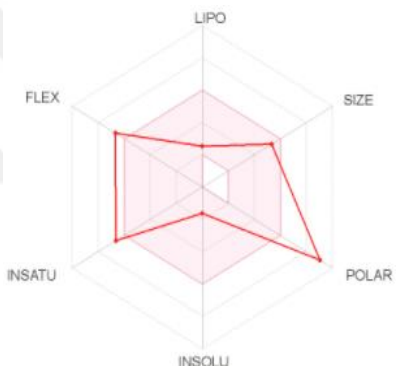
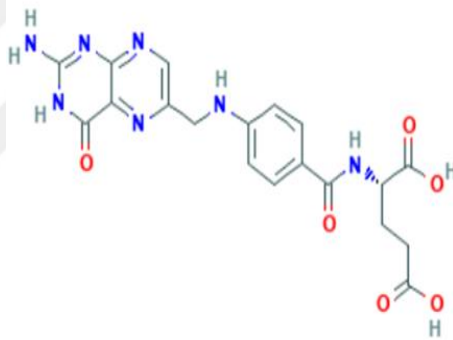
Askorbik Asit



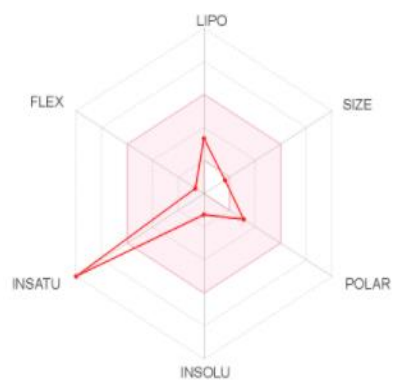
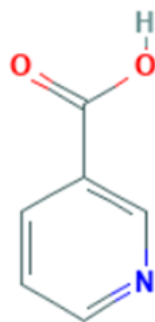
Diosmetin



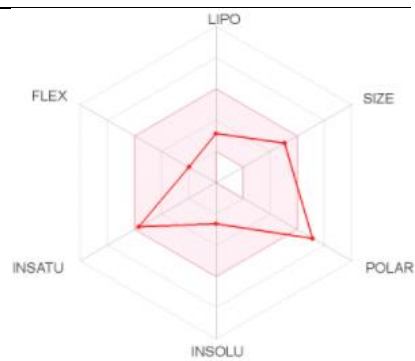
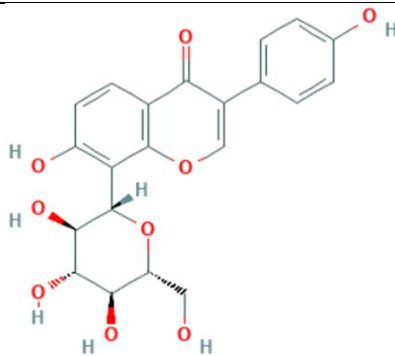
Folik Asit



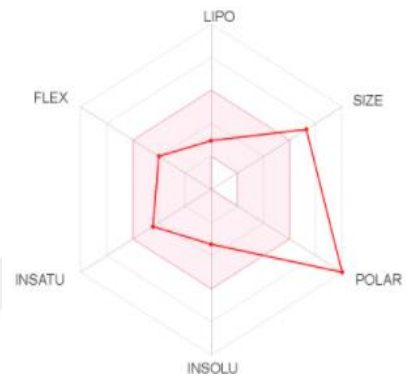
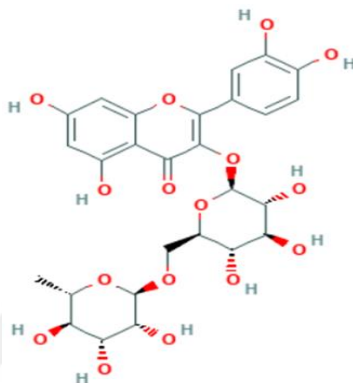
Niacin



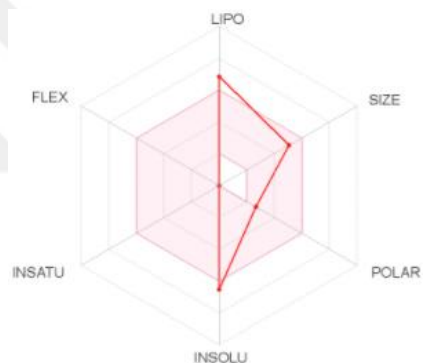
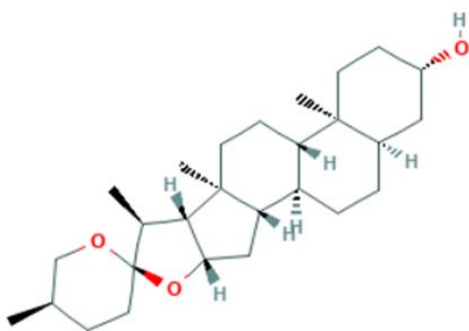
Puerarin



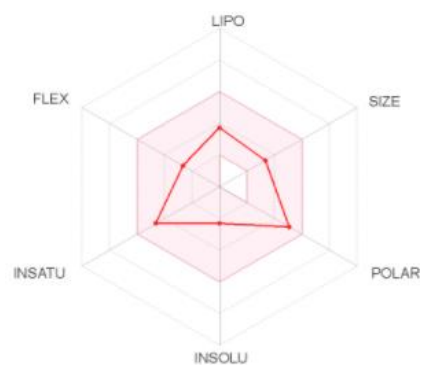
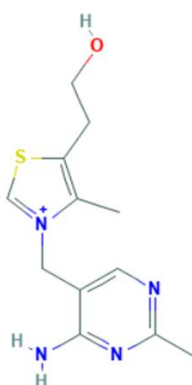
Rutin



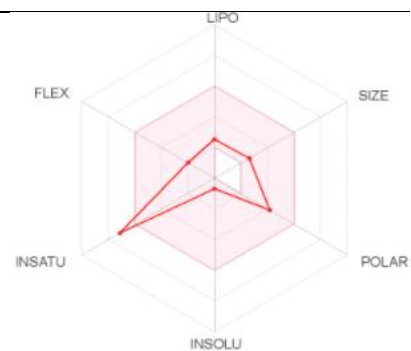
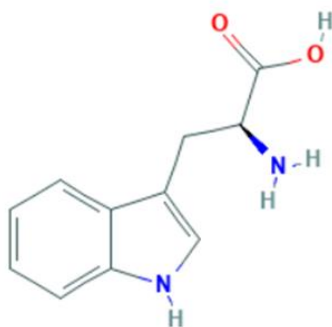
Smilagenin



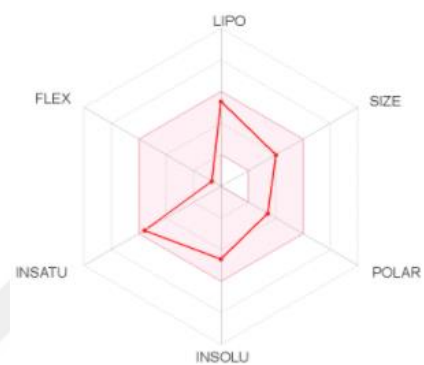
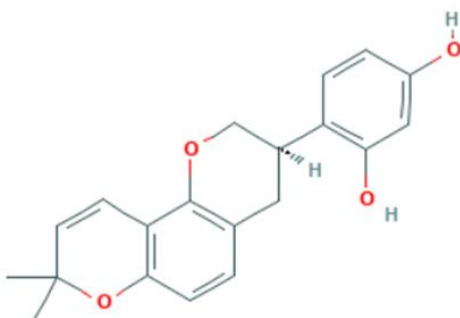
Thiamine



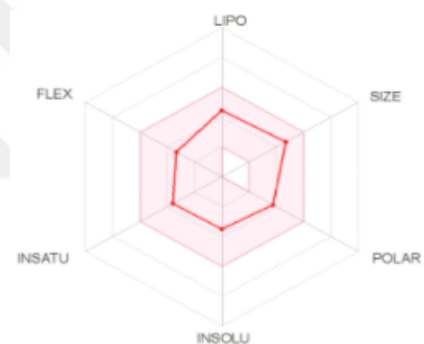
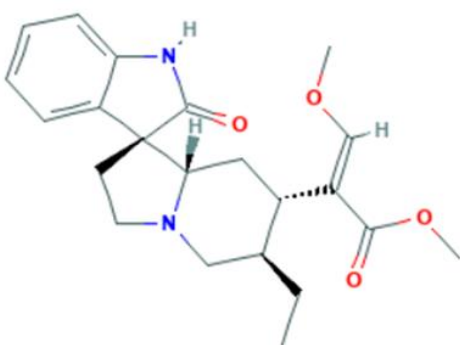
Tryptophan



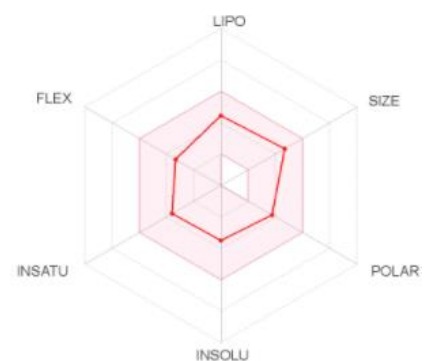
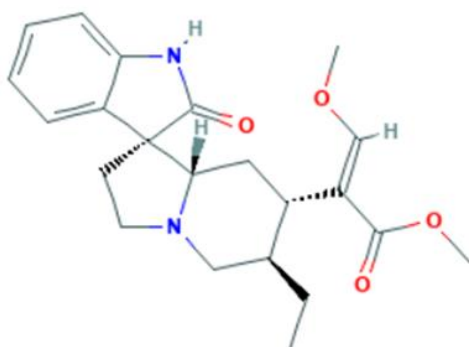
Glabridin



Isorhynchophylline



Rhynchophylline

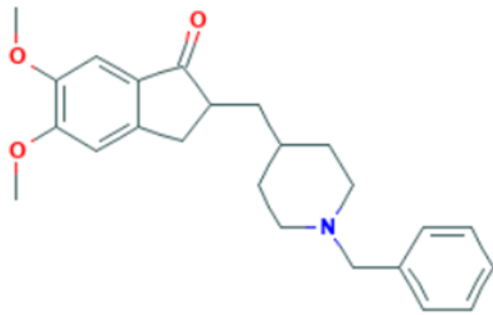
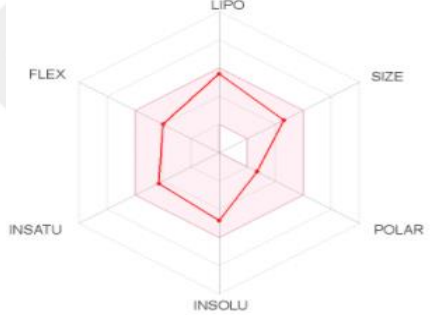
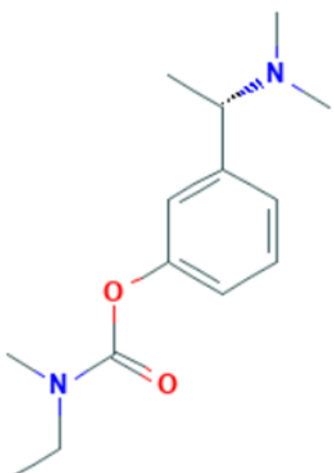
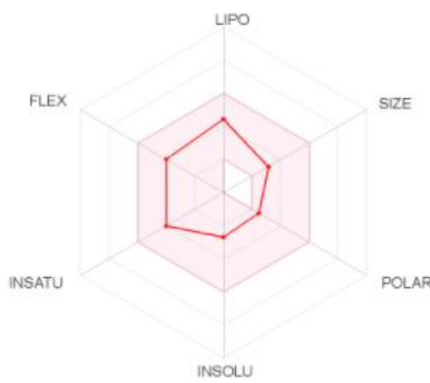


Bu tez çalışmasında kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü demans ilaçlarının ADME parametrelerine göre değerlendirme ve 2 boyutlu yapı sonuçları aşağıda verilmiştir.

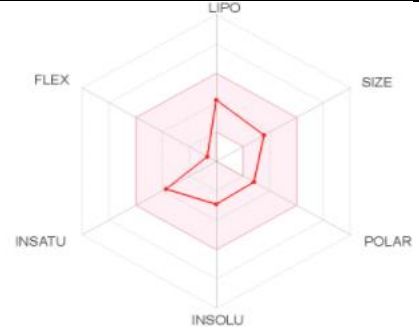
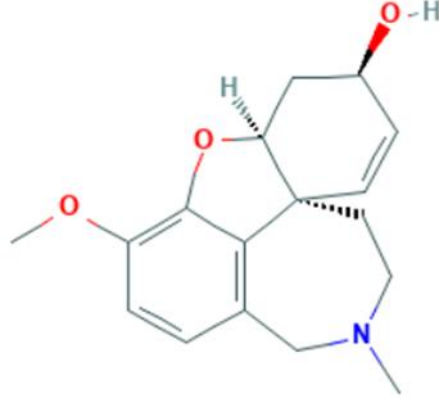
4.2.11. Anti-Demans Aday İlaç Aktiflerinin 2 Boyutlu Görüntüleri ve ADME Sonuçları

Tablo 22: Demans İlaçları SwissAdme Parametreleri ve 2 Boyutlu Yapıları

ADME ilaç keşfini desteklemek için bir veya daha fazla küçük molekülün ADME parametrelerini, farmakokinetik özelliklerini, ilaç benzeri doğasını ve tıbbi kimyaya uygunluğunu tahmin etmenin yanı sıra fizikokimyasal tanımlayıcıları hesaplamaya da olanak tanır. Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaç moleküllerinin ADME verilerine bakarak, bulduğumuz 13 adet Anti-Demans bitki aktif molekülleri ile karşılaştırma ve bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerini tartışabilmemize olanak sağlamaktadır.

Molekül Adı	2 Boyutlu yapıları	ADME Görüntüleri
Donepezil		
Rivastigmin		

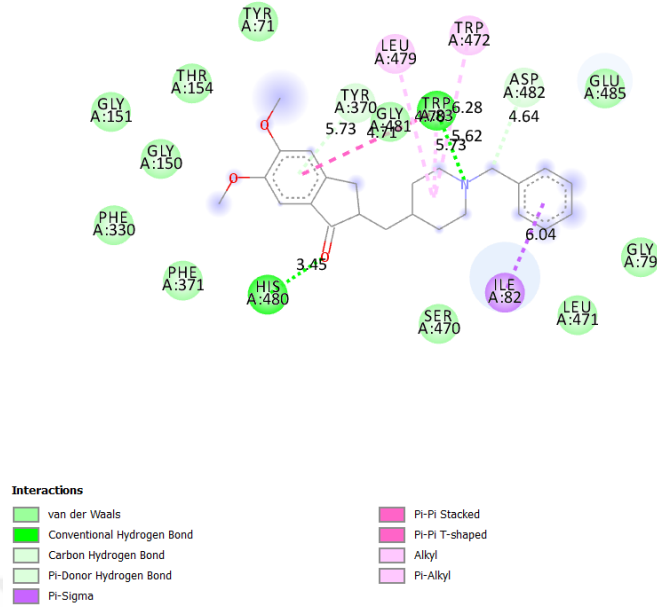
Galantamin



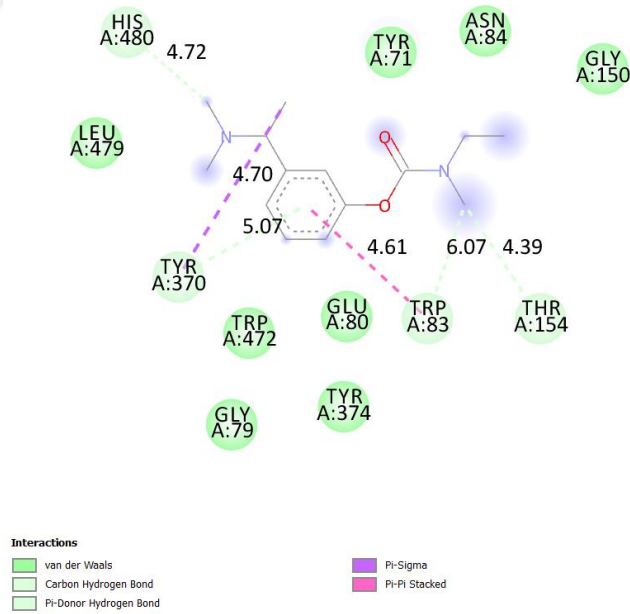
4.3. ALZHEİMER VE DEMANS BİTKİ VE İLAÇ MOLEKÜLLERİNİN AMİNOASİT ETKİLEŞİMLERİ

4.3.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörlü Alzheimer İlaç Molekülleri Etkileşimleri

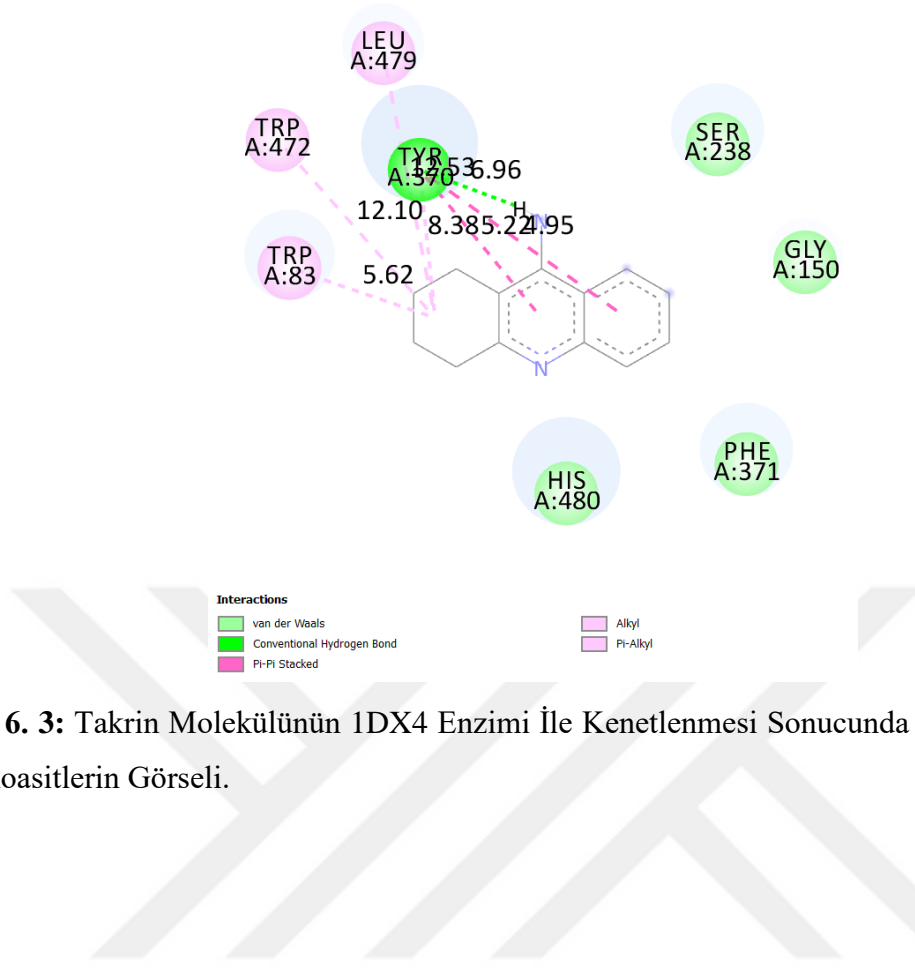
Moleküllerin Asetilkolinesteraz enzimine ait 1DX4 kodlu yapı ile Anti-Alzheimer ilaç aktif moleküllerinden doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri aşağıdaki şekillerde sırasıyla ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.



Şekil 6. 1: Donepezil Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



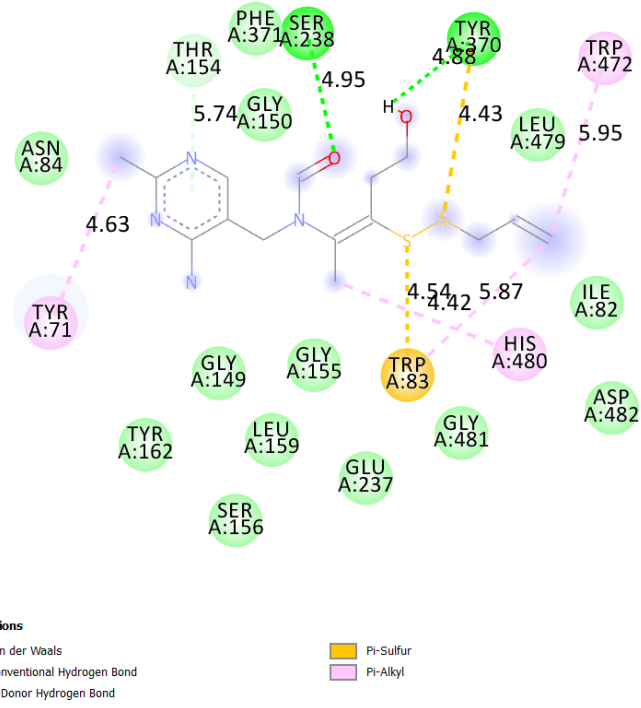
Şekil 6. 2: Rivastigmin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



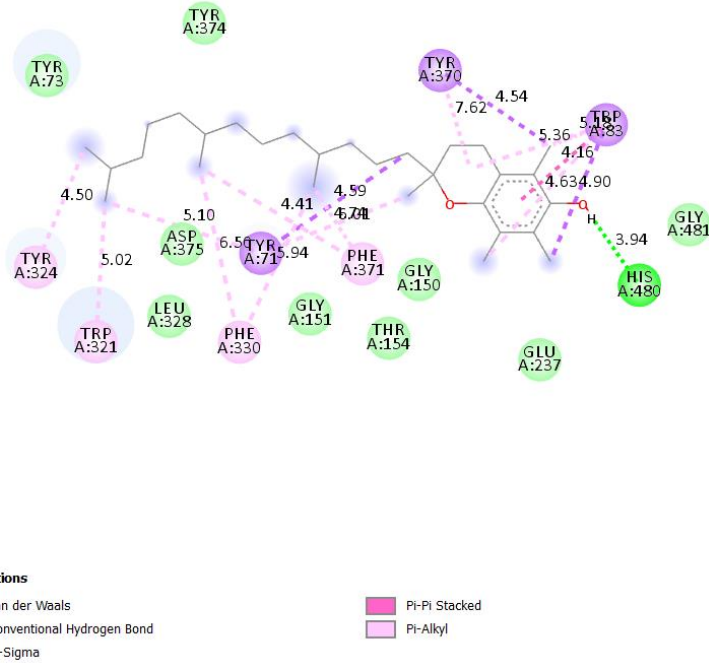
Şekil 6. 3: Takrin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.

4.3.2 ANTİALZHEİMER BİTKİ MOLEKÜLLERİ ETKİLEŞİMLERİ

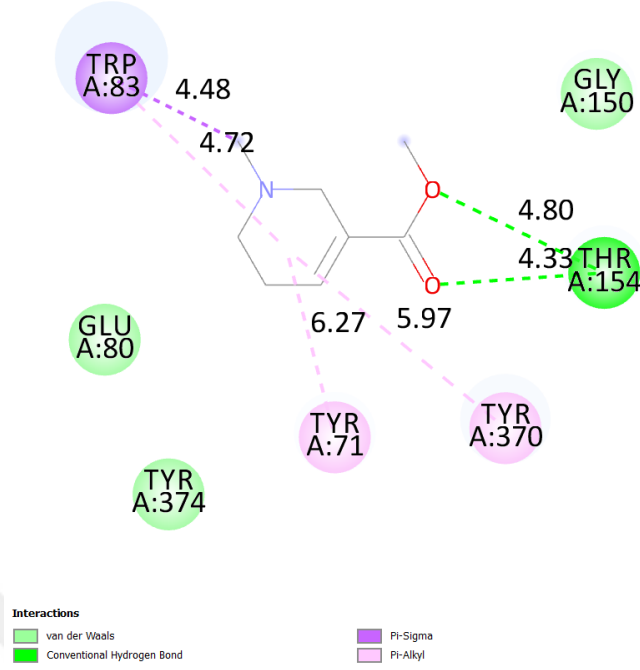
Moleküllerin Asetilkolinesteraz enzimine ait 1DX4 kodlu yapı ile Anti-Alzheimer bitki aktif moleküllerinden doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri aşağıdaki şekillerde sırasıyla ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.



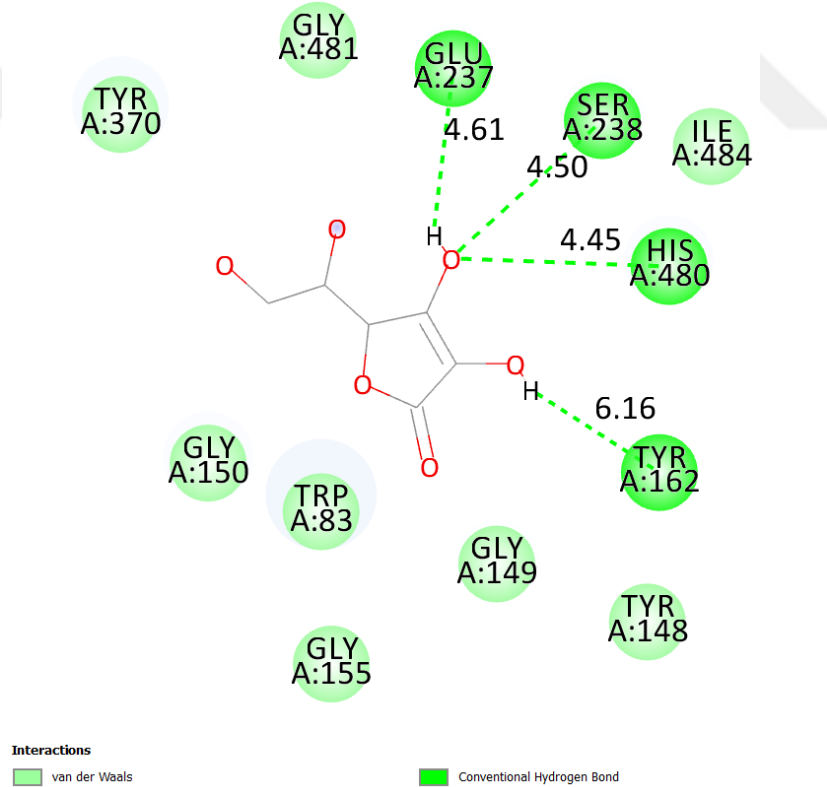
Şekil 7. 1: Allithiamine Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



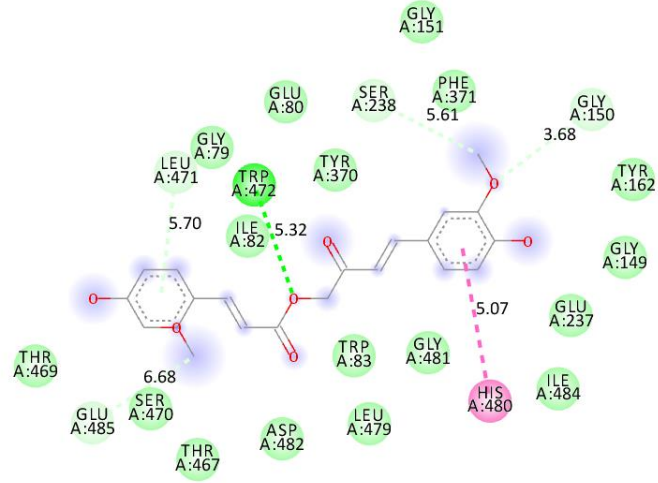
Şekil 7. 2: Alphatocopherol Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



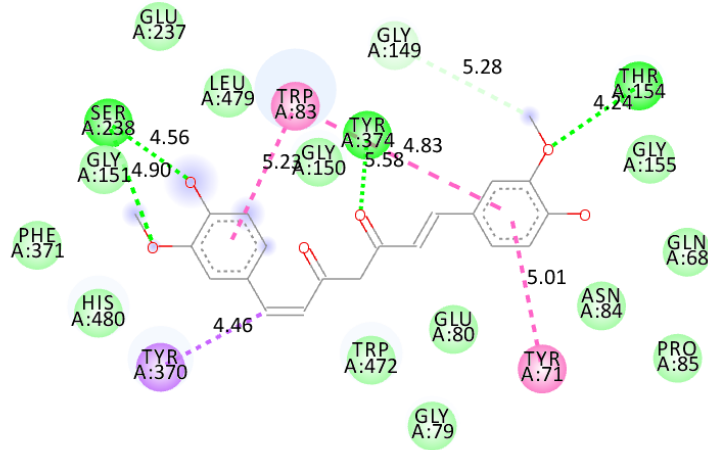
Şekil 7.3: Arecoline Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli



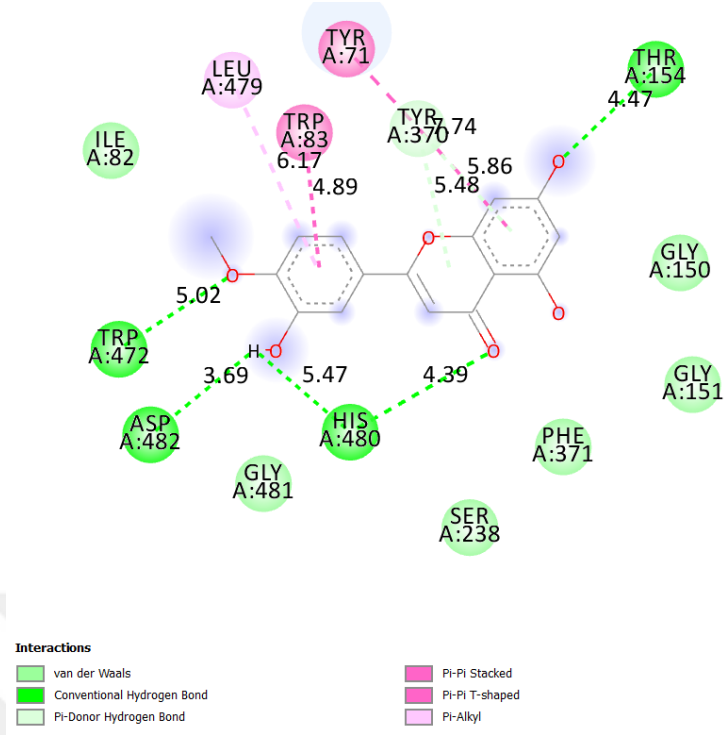
Şekil 7.4: Askorbik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



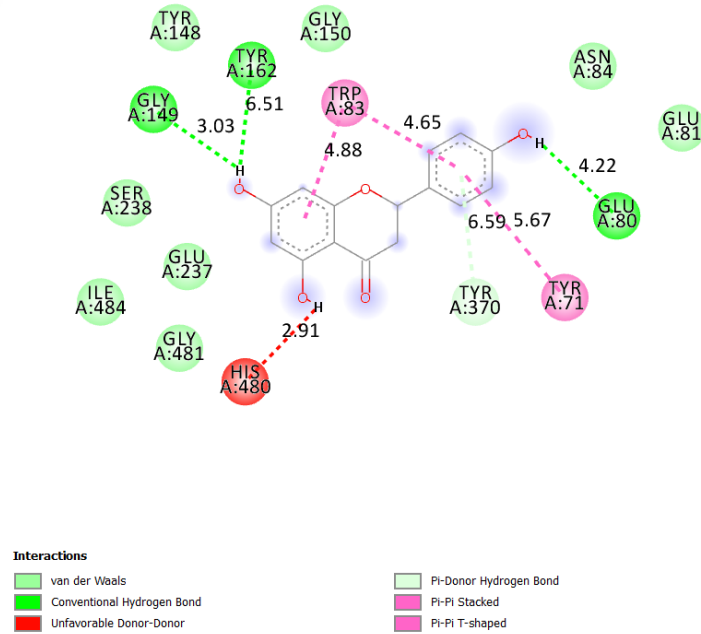
Şekil 7. 5: Calebin-A Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



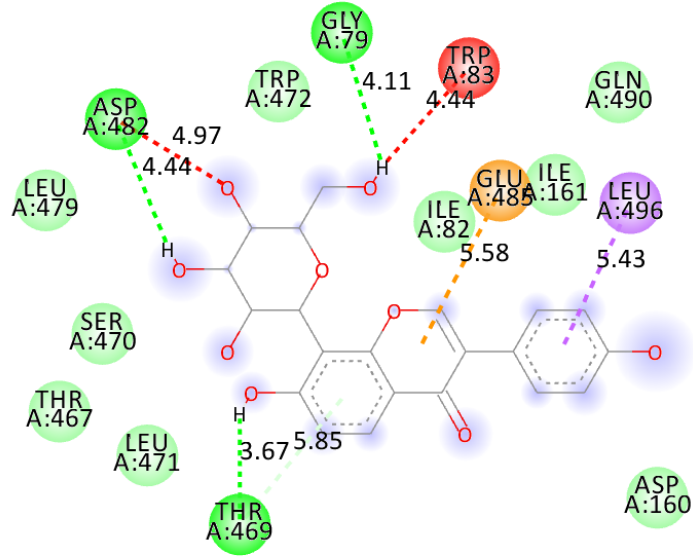
Şekil 7. 6: Curcumin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



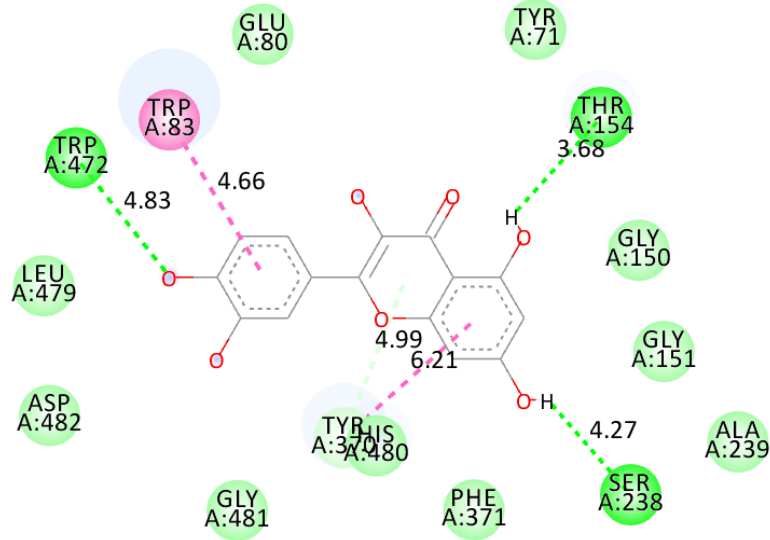
Şekil 7. 7: Diosmetin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



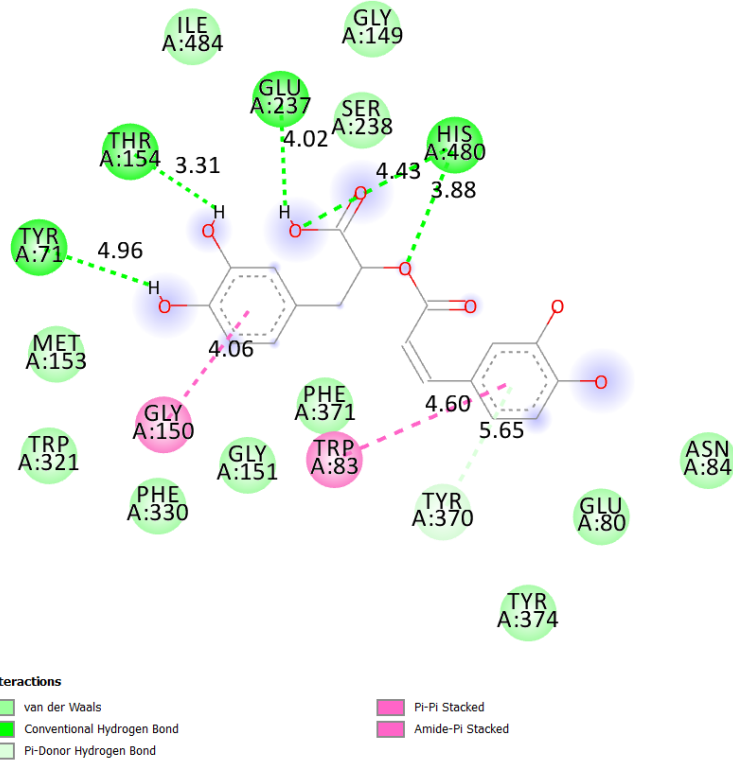
Şekil 7. 8: Naringenin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



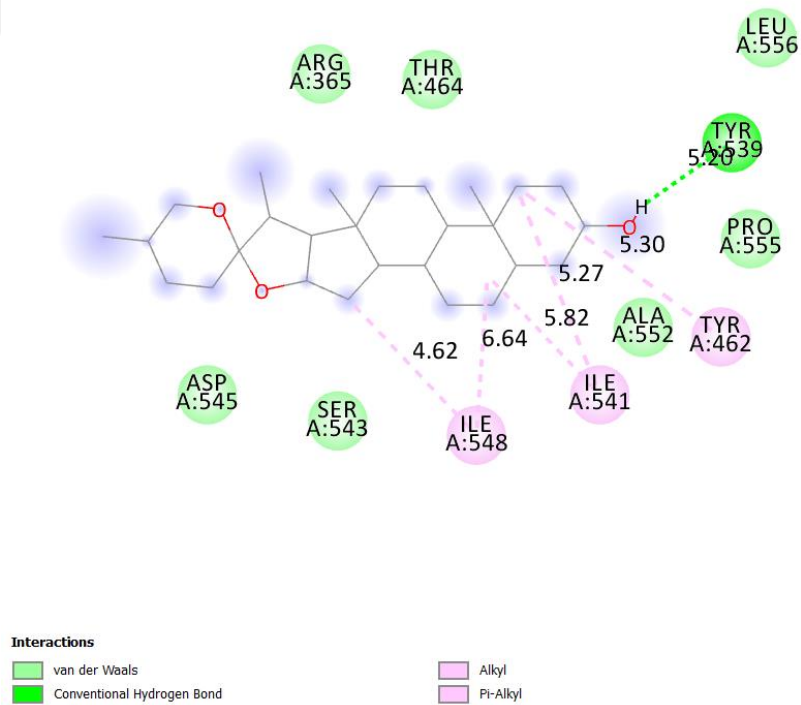
Şekil 7. 9: Puerarin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



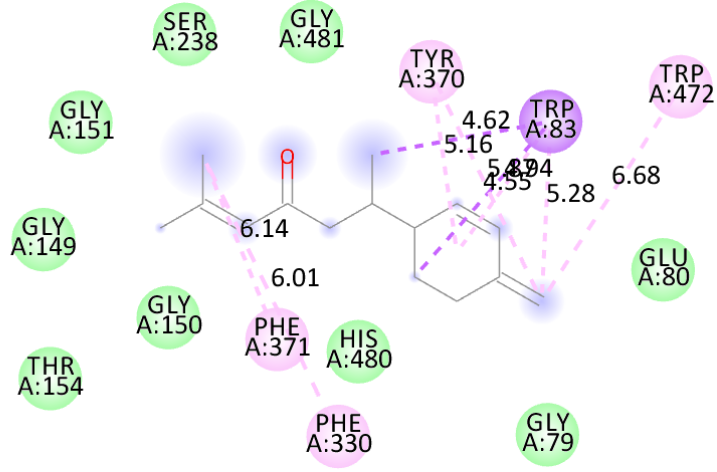
Şekil 7. 10: Quercetin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



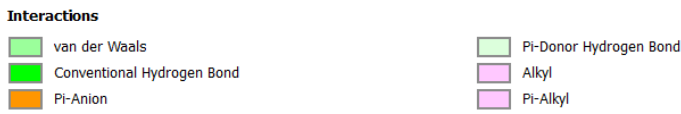
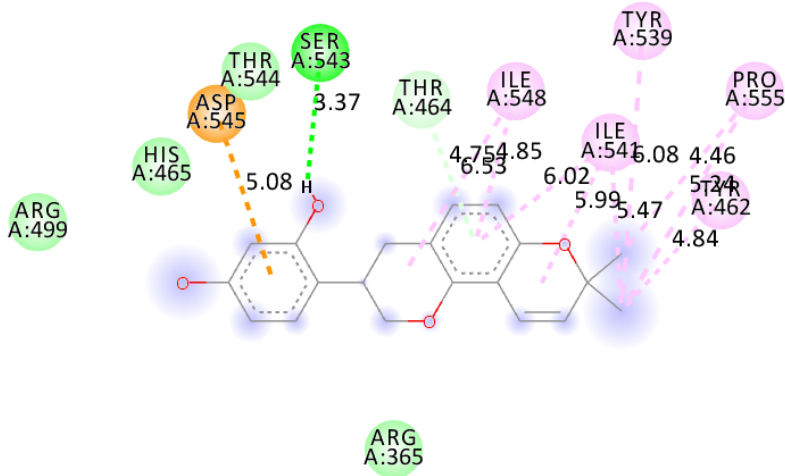
Şekil 7. 11: Rosmarinik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



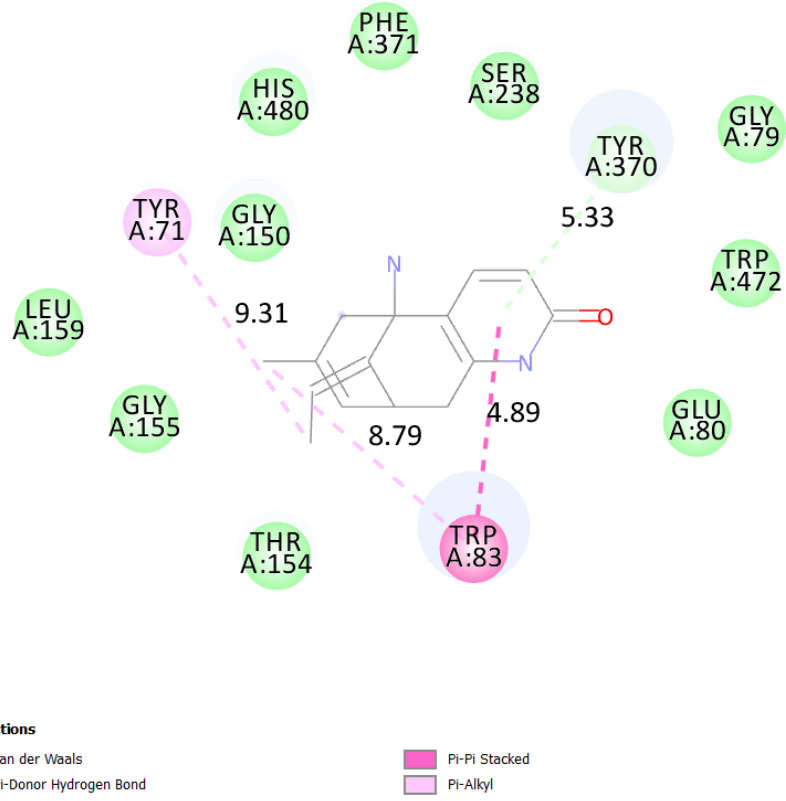
Şekil 7. 12: Smilagenin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



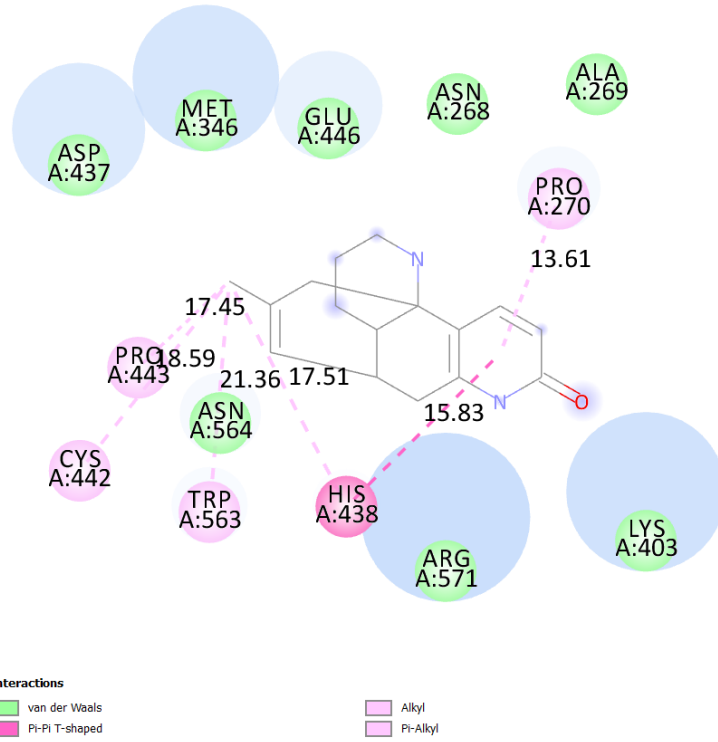
Şekil 7. 15: Beta Turmenore Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



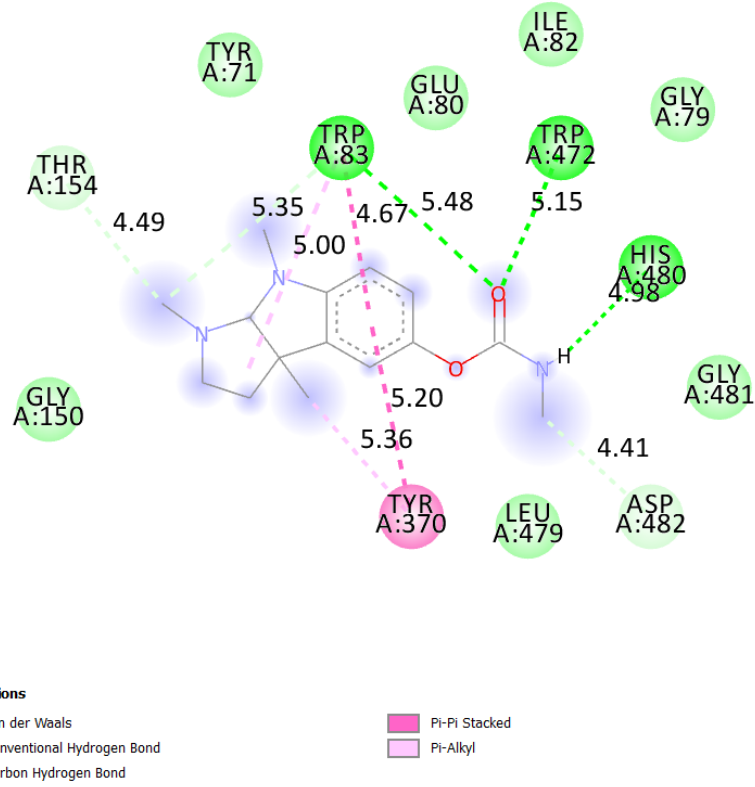
Şekil 7.16: GLABRIDİN molekülünün 1DX4 enzimi ile kenetlenmesi sonucunda etkileşime giren aminoasitlerin görseli.



Şekil 7. 17: Huperzine-A Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



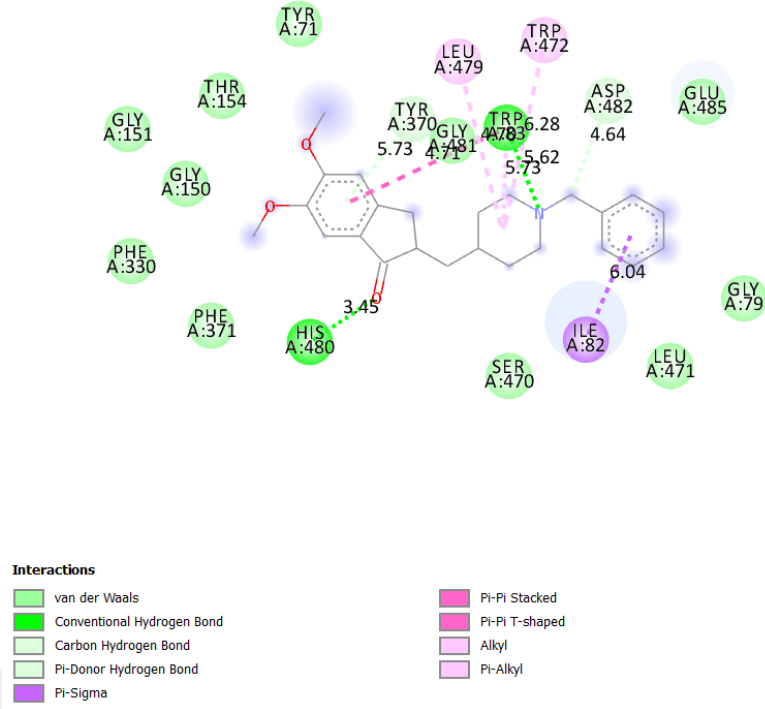
Şekil 7. 18: Huperzine-B Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli



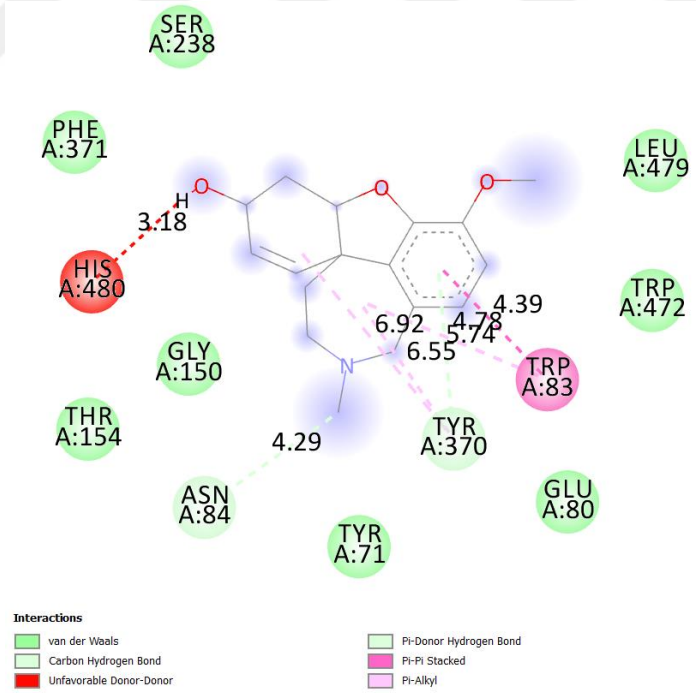
Şekil 7. 19: Physostigmine Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.

4.3.3. ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLÜ DEMANS İLAÇ MOLEKÜLLERİ ETKİLEŞİMLERİ

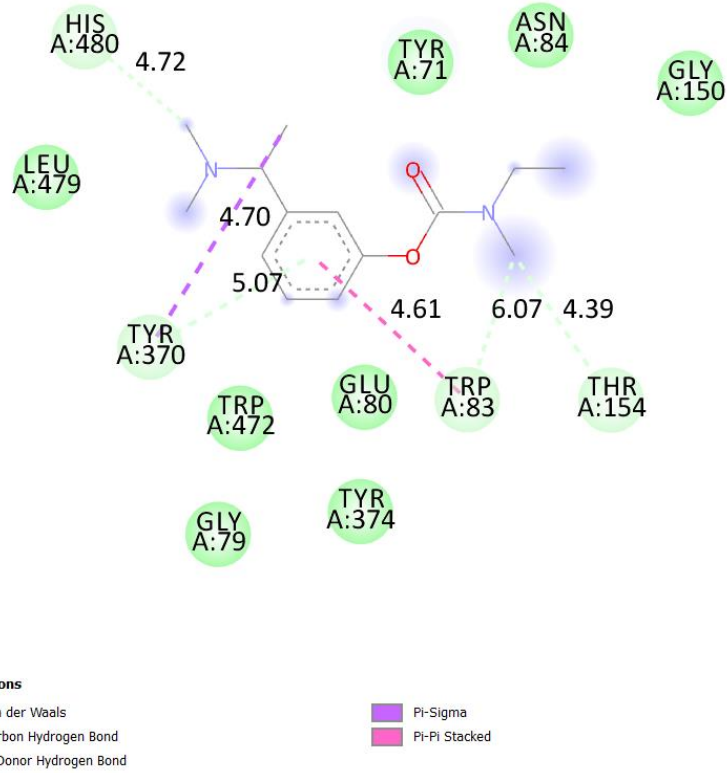
Moleküllerin Asetilkolinesteraz enzimine ait 1DX4 kodlu yapı ile Anti-Demens ilaç aktif moleküllerinden doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri aşağıdaki şekillerde sırasıyla ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.



Şekil 8. 1: Donepezil Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



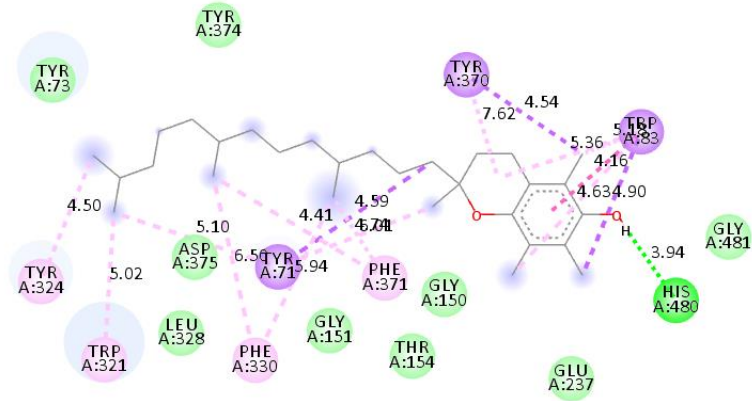
Şekil 8. 2: Galantamin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



Şekil 8. 3: Rivastigmin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.

4.3.4 ANTİDEMANS BİTKİ MOLEKÜL ETKİLEŞİMLERİ

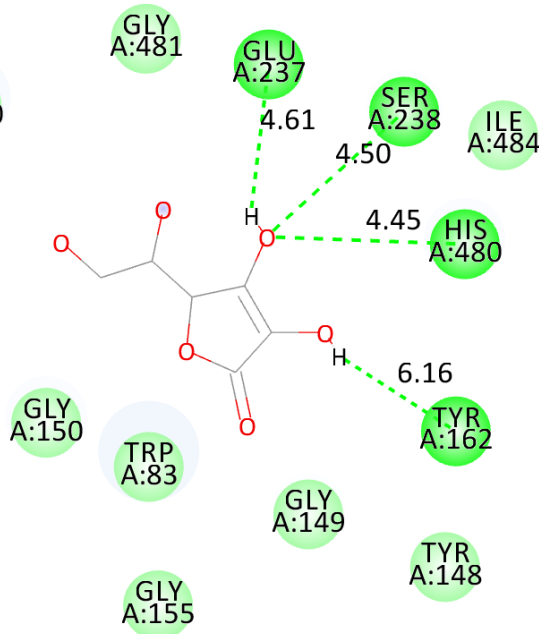
Moleküllerin Asetilkolinesteraz enzimine ait 1DX4 kodlu yapı ile Anti-Demans bitki aktif moleküllerinden doking sonucu elde edilen out pdb formatına çevrilip verilerin Discovery Studio Visualizer programıyla etkileşimlerinin iki boyutlu görüntülemeleri aşağıdaki şekillerde sırasıyla ayrıntılı bir şekilde verilmiştir.



Interactions

■ van der Waals	■ Pi-Pi Stacked
■ Conventional Hydrogen Bond	■ Pi-Alkyl
■ Pi-Sigma	

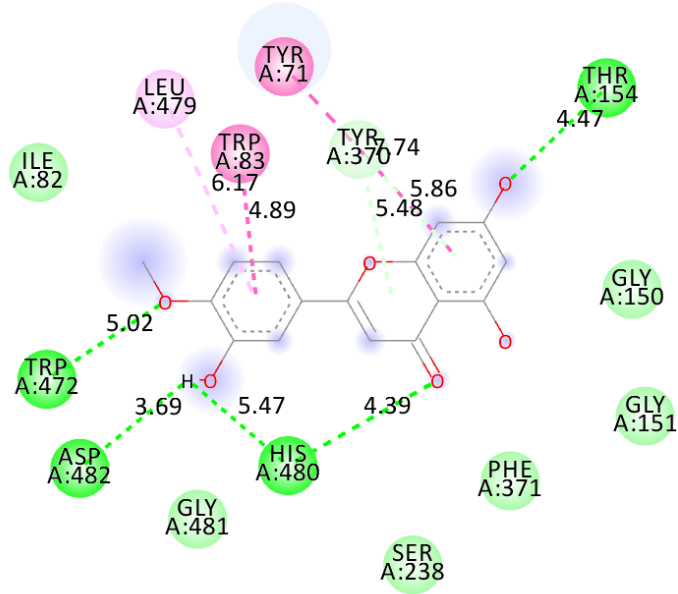
Şekil 9. 1: Alphatocopherol Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



Interactions

■ van der Waals	■ Conventional Hydrogen Bond
---	---

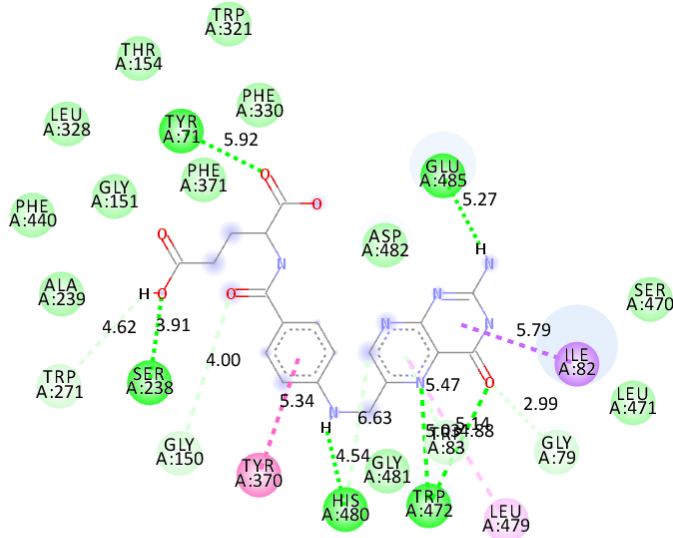
Şekil 9. 2: Askorbik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

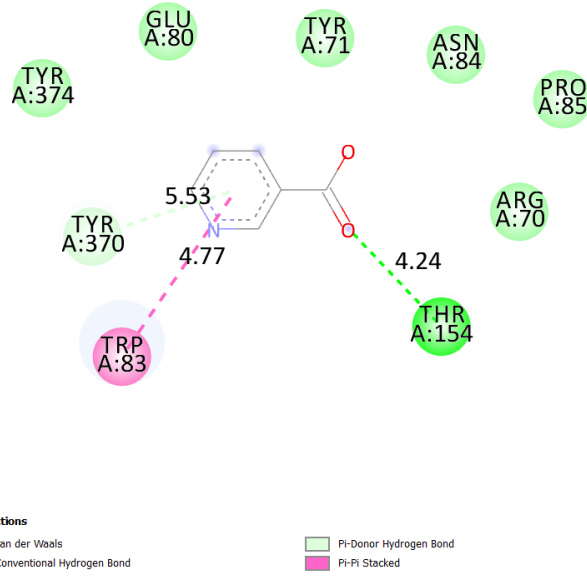
Şekil 9. 3: Diosmetin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



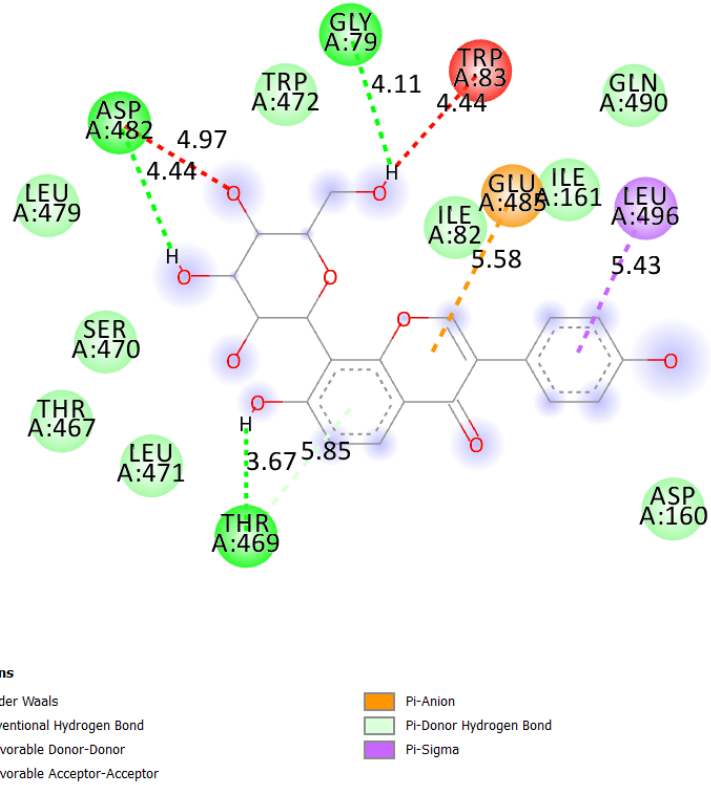
Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

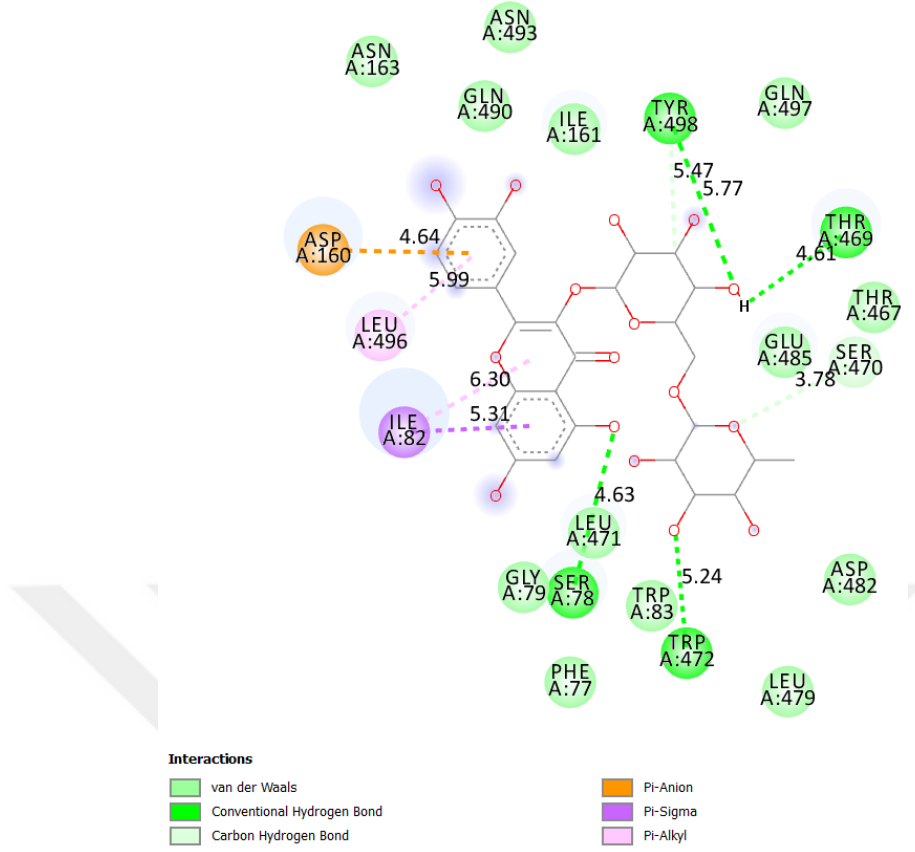
Şekil 9. 4: Folik Asit Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli



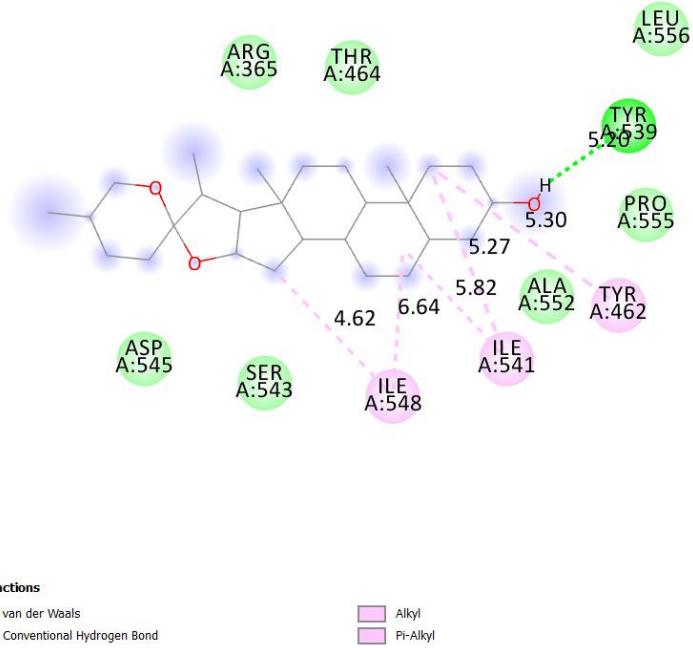
Şekil 9. 5: Niacin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



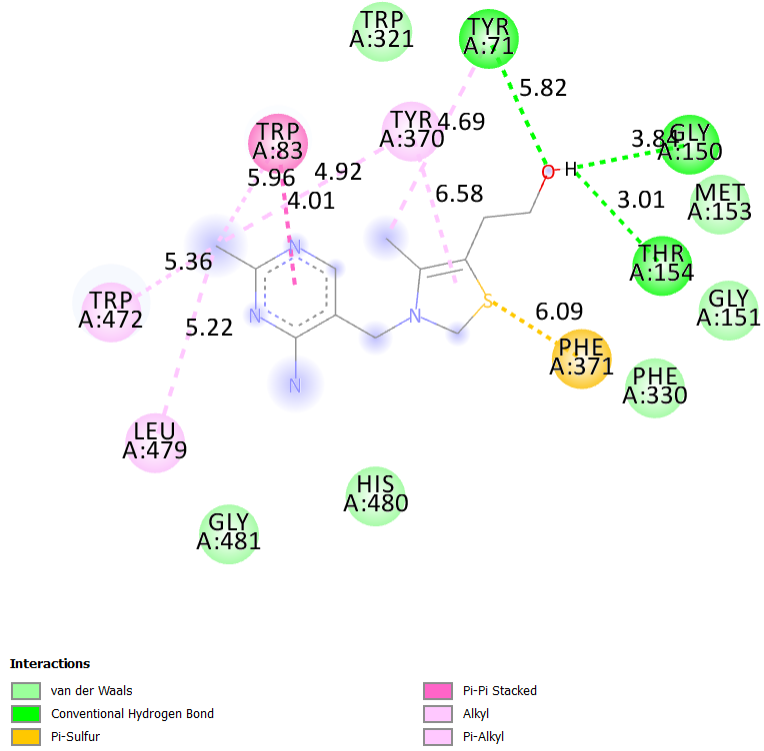
Şekil 9. 6: Puerarin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



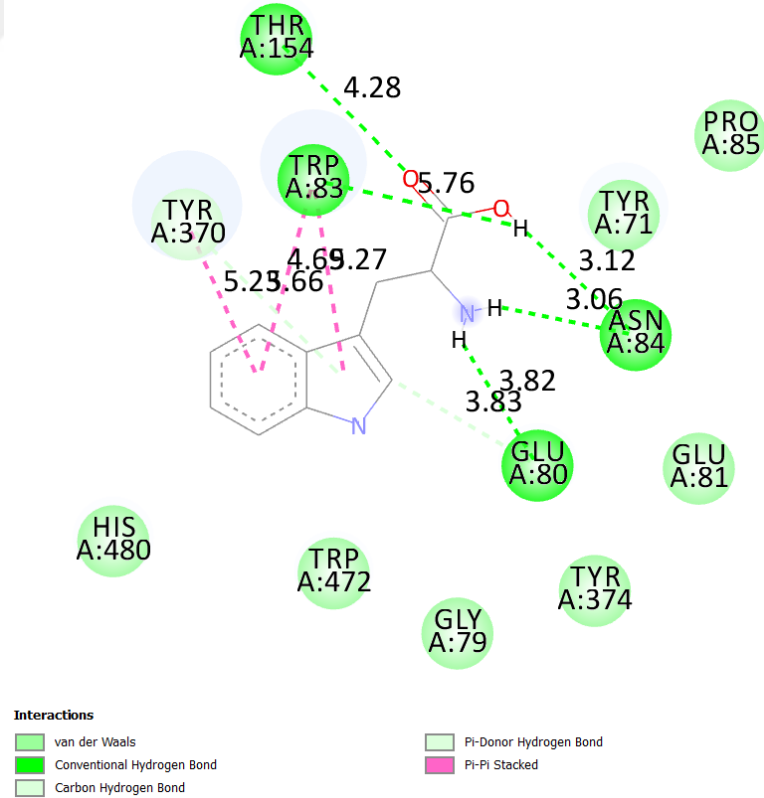
Şekil 9. 7: Rutin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



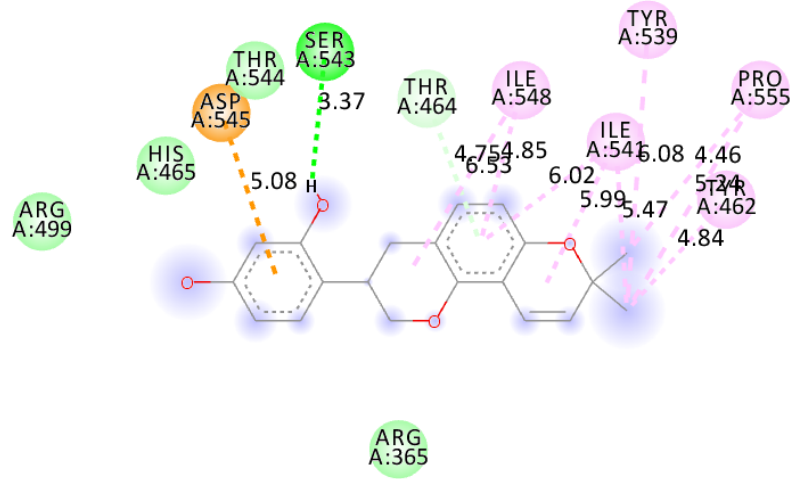
Şekil 9. 8: Smilagenin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



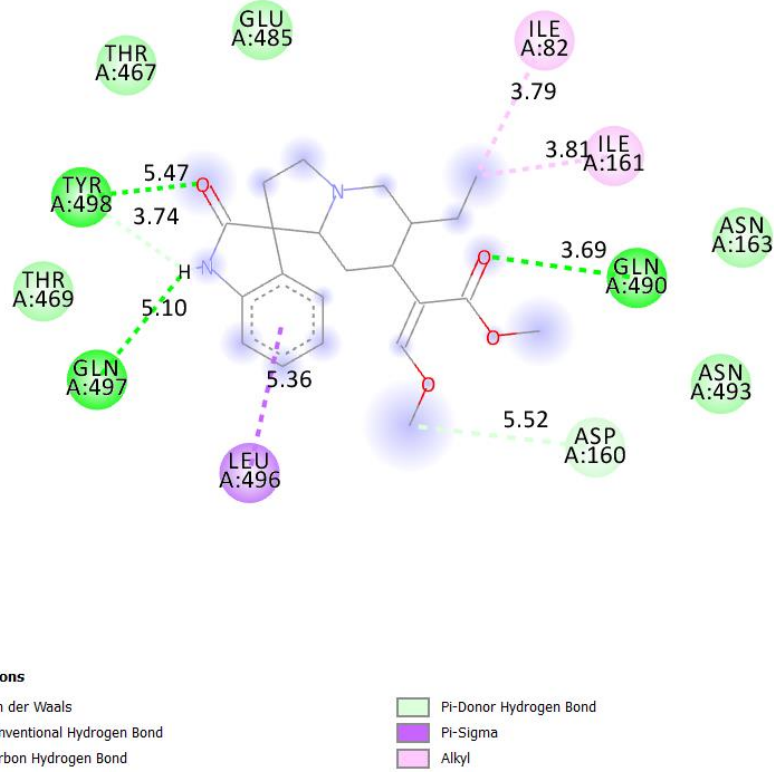
Şekil 9. 9: Thiamine Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



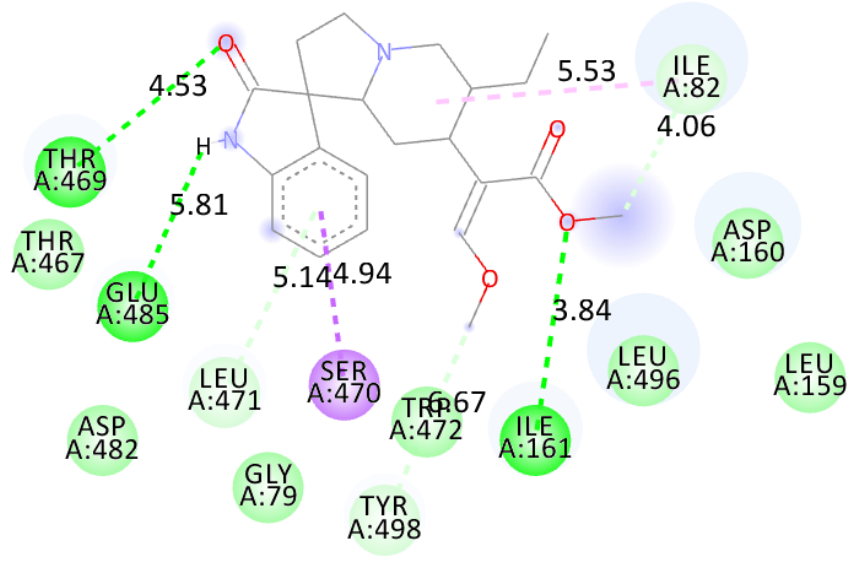
Şekil 9. 10: Tryptophan Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.



Şekil 9. 11: Glabridin Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



Şekil 9. 12: İsorhynchophylline Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görşeli.



Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl

Şekil 9. 13: Rhynchophylline Molekülünün 1DX4 Enzimi İle Kenetlenmesi Sonucunda Etkileşime Giren Aminoasitlerin Görseli.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, öncelikle ilk basamak olarak Anti-Alzheimer ve Anti-Demens özellik gösteren bitki aktifleri araştırılmıştır. Hemen ardından bu bitki aktiflerinin 2 boyutlu yapıları elde edilmiştir. Spartan'14 programıyla ilk önce Molecular Mechanics/MMFF metodu ile konformer analizleri yapılmıştır. Konformer analizi yapılan bitki aktiflerin Semi Empirical/PM6 metodun da optimize edilmiştir. Protein Data Bank'tan Asetilkolinesteraz inhibitörüne ait 1DX4 kodlu yapı indirilerek pdb formatına dönüştürülmüştür. Alzheimer ve Demans hastalıkları için düşünülen bitki aktifleri ve mevcut kullanımı olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü ilaç moleküllerinin afinitesi AutoDock programında hesaplanmıştır. Elde edilen yapılar Discovery Studio Visualer programında çalıştırılarak aminoasit etkileşimleri gösterilmiştir. İlaç olabilecek bitki aktifleri SwissAdme web sitesine yüklenmiş ve ADME parametreleri çıkartılmıştır. Daha sonra ilaç etken madde benzerliğini ölçen bir web sitesi olan Drugbank'tan, her iki hastalık için elde edilen bitki aktiflerinin 0.7 oranında benzerlik gösteren diğer etken maddeli ilaçlar çıkartılmıştır.

Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktiflerinden Beta Turmerone, zerdeçaldan elde edilmektedir. Beta Turmerone bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 9' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -7.9 kcal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaç etken maddesi olan Rivastigmin den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7.2 Kkal'dir. Beta Turmerone, PHE 371, PHE 330, TYR 370, TRP83, TRP 472 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların kurduğu aminoasitlerle benzerlik göstermektedir. Benzerlik gösteren aminoasitler; TYR 370, TRP 83'tür. Drugbank veritabanında ise Levoverbenone, Verbenone, Dydrogesterone, Medrogestone, 4-Oxoretinol, Progesterone, 19-norandrostenedione, Androstenedione moleküllerine 0.7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktiflerinden Glabridin, meyandan elde edilmektedir. Glabridin bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 9' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -8,0 kcal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaç etken maddesi olan Rivastigmin den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7.2 Kkal'dir. Glabridin, ASP 545, SER 543, THR 464, ILE 548, ILE 541, TYR 539, PRO 555, TYR 462 aminoasitleriyle etkileşim

halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların kurduğu aminoasitlerle bir benzerlik göstermemektedir. Drugbank veritabanında ise ME-344 moleküllerine 0.7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktiflerinden Huperzine-A, akgünlükten elde edilmektedir. Huperzine-A bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 9' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -9,9 kcal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaç etken maddesi olan Donepezil, Rivastigmin ve Takrin' den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7, 2 Kkal, Takrin'in afinitesi -8, 6 Kkal, Donepezil'in afinitesi ise -9,9 Kkal' dir. Huperzine-A, TYR 71, TRP 83, TYR 370 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların kurduğu aminoasitlerle benzerlik göstermektedir. Rivastigmin molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, TRP 83, Donepezil molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, Takrin molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, TRP 83' tür. Drugbank veritabanında ise Huperzine A, Huperzine B, Mimopezil moleküllerine 0. 7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktiflerinden Huperzine-B, yosundan elde edilmektedir. Huperzine-B bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 9' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -10,0 Kkal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaç etken maddesi olan Donepezil, Rivastigmin ve Takrin' den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7, 2 Kkal, Takrin'in afinitesi -8, 6 Kkal, Donepezil'in afinitesi ise -8,3 Kkal' dir. Huperzine-B, PRO 270, HIS 438, TRP 563, PRO 443, CYS 442 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların kurduğu aminoasitlerle benzerlik göstermemektedir. Drugbank veritabanında ise Huperzine A, Huperzine B moleküllerine 0.7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Alzheimer özellik gösteren bitki aktiflerinden Physostigmine, manşinelden elde edilmektedir. Physostigmine bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 9' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -8,9 Kkal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaç etken maddesi olan Donepezil, Rivastigmin ve Takrin' den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin

afinitesi -7, 2 Kkal, Takrin'in afinitesi -8, 6 Kkal, Donepezil'in afinitesi ise -8,3 Kkal' dir. Physostigmine, THR 154, TRP 83, TYR 370, TRP 472, HIS 480, ASP 482, aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Alzheimer ilaçların kurduğu aminoasitlerle benzerlik göstermektedir. Rivastigmin molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, TRP 83, HIS 480, Donepezil molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, TRP 83, TRP 472, HIS 480, Takrin molekülü ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; TYR 370, TRP 83 ve TRP 472'dir. Drugbank veritabanında ise Physostigmine, Phenserine, Posiphen, (3,4,8b-Trimethyl-3-oxido-2,3a-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]indol-3-ium-7-yl) N-(2-ethylphenyl)carbamate moleküllerine 0.7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Demans özellik gösteren bitki aktiflerinden Glabridin, meyandan elde edilmektedir. Glabridin bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 19' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -8,0 Kkal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demans ilaç etken maddesi olan Rivastigmin ve Donepezil' den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7, 2 Kkal, Donepezil'in afinitesi ise -8,3 Kkal' dir. Glabridin, ASP 545, SER 543, THR 464, ILE 548, ILE 541, TYR 539, PRO 555, TYR 462 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demans ilaçların kurduğu aminoasitlerle bir benzerlik göstermemektedir. Drugbank veritabanında ise ME-344 moleküllerine 0. 7 oranında benzerlik göstermektedir.

Anti-Demans özellik gösteren bitki aktiflerinden Isorhynchophylline, kedi pençesinden elde edilmektedir. Isorhynchophylline bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 19' da görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -7,2 Kkal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demans ilaç etken maddesi olan Rivastigmin' den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7, 2 Kkal 'dir. Isorhynchophylline, TYR 498, GLN 497, LEU 496, ILE 82, ILE 161, GLN 490 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demans ilaçların kurduğu aminoasitlerle bir benzerlik göstermemektedir. Drugbank veritabanında ise hiçbir moleküller 0. 7 oranında benzerlik göstermemektedir.

Anti-Demans özellik gösteren bitki aktiflerinden Rhynchophylline, kratomdan elde edilmektedir. Rhynchophylline bitki aktif maddesinin ADME parametresi Tablo 19' da

görüldüğü gibi ilaç olabilme değerlerinin içindedir. Afinitesi ise -8,5 kcal'dir. Bu afinite mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demens ilaç etken maddesi olan Donepezil, Rivastigmin'den daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Rivastigminin afinitesi -7,2 Kkal, Donepezil'in afinitesi ise -8,3 Kkal'dir. Rhynchophylline, THR 469, GLU 485, LEU 471, SER 470, TRP 472, ILE 161, ILE 82 aminoasitleriyle etkileşim halindedir. Mevcut kullanımda olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü Anti-Demens ilaçların kurduğu aminoasitlerle düşük oranda benzerlik göstermektedir. Rivastigmin ile benzerlik gösterdiği aminoasit bulunmamaktadır. Donepezil ile benzerlik gösterdiği aminoasitler; GLU 485, TRP 472, ILE 82, Drugbank veritabanında ise hiçbir moleküller 0.7 oranında benzerlik göstermemektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmamızda günümüzde kullanılan Alzheimer ve Demans hastalığı ilaçlarına muadil olabilecek bitki molekülleri araştırılmıştır. Hemen ardından ikinci adım olarak bu bitki aktiflerinin 2 boyutlu yapıları elde edilmiştir. Spartan'14 programıyla ilk önce Molecular Mechanics/MMFF metodu ile konformer analizleri yapılmıştır. Konformer analizi yapılan bitki aktiflerin Semi Empirical/PM6 metodun da optimize edilmiştir. Protein Data Bank'tan Asetilkolinesteraz inhibitörüne ait 1DX4 kodlu yapı indirilerek pdb formatına dönüştürülmüştür. Alzheimer ve Demans hastalıkları için düşünülen bitki aktifleri ve mevcut kullanımı olan Asetilkolinesteraz inhibitörlü ilaç moleküllerinin afinitesi AutoDock programında hesaplanmıştır. Çeşitli kaynaklardan bu moleküllerin aday ilaç molekülü uygunlukları incelendikten sonra Alzheimer hastalığı için 5 adet bitki aktif maddeleri saptanmıştır. Bunlar; zerdeçaldan elde edilen Beta Turmerone, meyandan elde edilen Glabridin, akgünlükten elde edilen Huperzine-A, yosundan elde edilen Huperzine-B, manşinelden Physostigmine bileşikleridir.

Aynı şekilde uygulanan tüm adımlar sonucunda Demans hastalığı için 3 adet aday ilaç molekülü saptanmıştır. Bunlar; meyandan Glabridin, kedi pençesinden Isorhynchophylline, kratomdan Rhynchophylline bileşikleridir.

Bu sonuçları ışığında tespit edilen ilgili bitki aktif moleküllerinin ilaç olabilme potansiyellerinin deneysel ve uygulamalı olarak çalışılması önerilmekte ve bu çalışmaların ilk fırsatta yapılması planlanmaktadır.

7. KAYNAKÇA

A. J. Y. Guo, H. Q. Xie, R. C. Y. Choi et al., “Galangin, a flavonol derived from *Rhizoma Alpiniae Officinarum*, inhibits acetylcholinesterase activity in vitro,” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 187, no. 1–3, pp. 246–248, 2010.

A. Samadi, J. Marco-Contelles, E. Soriano et al., “Multipotent drugs with cholinergic and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. I. Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of simple and readily available 2-aminopyridine-, and 2-chloropyridine-3,5-dicarbonitriles,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 16, pp. 5861–5872, 2010.

Abraham MH, Martins F (2004) Human skin permeation and partition: General linear free-energy relationship analyses. *J Pharm Sci* 93:1508–1523

Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2819–26.

Alzheimer's Association: 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2017;13(4):325–73. 10.1016/j.jalz.2017.02.001

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Arlington, Texas.2013.

Anand K, Sabbagh M., 2015. “Early investigational drugs targeting tau protein for the treatment of Alzheimer's disease” . *Expert Opin Investig Drugs* 24(10):1355– 1360.

Anand R (1998) Rivastigmine. Clinical efficacy and tolerability. *Clinician*, 16(5): 14-22.

Axelsen P.H., Harel M., Silman I., Sussman J.L., 1994. “Structure and Dynamics of the active site gorge of acetylcholinesterase: synergistic use of molecular Dynamics simulation and X-ray crystallography”*Protein Sci*. 3(2): 188–197.

B. S. Wang, H. Wang, Z. H. Wei, Y. Y. Song, L. Zhang, and H. Z. Chen, “Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis,” *Journal of Neural Transmission*, vol. 116, no. 4, pp. 457–465, 2009.

Baddeley T.C., McCaffrey J., Storey J.M.D., Cheung J.K.S., Melis V., Horsley D., Harrington C.R., Wischik C.M., 2015. “Complex Disposition of Methylthioninium Redox Forms Determines Efficacy in Tau Aggregation Inhibitor Therapy for Alzheimer’s Disease” *J Pharmacol Exp Ther* 352:110–118.

Balaban AT (1998) Topological and stereochemical molecular descriptors for databases useful in QSAR, similarity/dissimilarity and drug design. *SAR QSAR Environ Res* 8:1–21

Blacker D, Bertram L, Saunders A (2003). Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer’s disease families. *Hum Mol Genet* 12: 23–32

Bongarzone S., Savickas V., Luzi F., Gee A.D., 2017. “Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective”. *J Med Chem.* 60(17):7213–7232.

Bouman WP, Pinner G (1998) Violent behavior associated with donepezil. *Am J Psychiatry*, 155: 1626.

Budson AE, Solomon PR: New criteria for Alzheimer disease and mild cognitive impairment: implications for the practicing clinician. *Neurologist.* 2012;18(6):356–63.
10.1097/NRL.0b013e31826a998d

Burns A (2000) The burden of Alzheimer's disease *Int J Neuropsychopharmacol.* Jul;3(7):31-38.

Canter RG, Penney J, Tsai LH: The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;539(7628):187–96. 10.1038/nature20412

Chen X.Q., Mobley W.C. 2019. “Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal For Brain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses” *Front Neurosci.* 7;13:446.

Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. : Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):669–78. 10.1016/S1474-4422(12)70142-4

Cole MG, McCusker J, Voyer P, et al. Subsyndromal delirium in older long-term care residents. Incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1829–36. *This*

prospective cohort study of older adults describes risk factors for developing delirium in long-term care residents.

Colović M.B., Krstić D.Z., Lazarević-Pašti T.D., Bondžić A.M., Vasić V.M., 2013. "Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology" *Curr Neuropharmacol.* 11(3):315–335.

Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. : Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):71. 10.1186/s13195-017-0297-z

Cummings JL, Morstorf T, Zhong K, 2014. "Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures" *Alzheimers Res Ther.* 6(4):37.

D. Bai, "Development of huperzine A and B for treatment of Alzheimer's disease," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 79, no. 4, pp. 469–479, 2007.

Davis DH, Terrera GM, Keage H, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain.* 2012;135:2809–16.

Davis KL (1998) Future therapeutic approaches to Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 11): 14-16.,

Dong Y, Lee WY, Basri NA, et al. The Montreal cognitive assessment is superior to the mini-mental state examination in detecting patients at higher risk of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(11):1749–55.

Doraiswamy PM, Steffens DC, Pitchuman S ve ark. (1998) Early recognition of Alzheimer's Disease: What is consensual? What is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl, 13):6-18.

Dr.Murat Altın. (2006) T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Klinik Şefi: Uz. Dr. Mecit Çalışkan. "ALZHEİMER TİPİ DEMANS HASTALARINA BAKIM VERENLERDE TÜKENMİŞLİK VE ANKSİYETE".

Duncan BA, Siegal AP (1998) Early diagnosis and management of Alzheimer Disease. *J Clin Psychiatry*, 59:(Suppl 9):15- 21

Flaherty JH, Gonzales JP, Dong B. Antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:S269–276. *This*

systematic literature review did not support the use of antipsychotics in the treatment of delirium in older hospitalized patients.

Francis PT (2003) Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*;18(Suppl 1):S15-21.

G. Orhan, I. Orhan, N. Öztekin-Subutay, F. Ak, and B. Şener, "Contemporary anticholinesterase pharmaceuticals of natural origin and their synthetic analogues for the treatment of Alzheimer's disease," *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, vol. 4, no. 1, pp. 43–51, 2009.

Gaillard P, Carrupt P-A, Testa B et al. (1994) Molecular lipophilicity potential, a tool in 3D-QSAR. Method and applications. *J Comp-Aided Mol Des* 8:83–96

Grossberg GT, Lake T (1998) The role of the psychiatrist in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 9): 3-6.

Grundke-Iqbal I, Iqbal K.,Tung Y.C.,Quinlan M., Wisniewski H.M.,Binder L.I., 1986. "Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein τ (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology" *Proc. Natl. Acad. Sci.*83, 4913-4917.

H. A. Jung, Y. J. Jung, S. K. Hyun et al., "Selective cholinesterase inhibitory activities of a new monoterpene diglycoside and other constituents from *Nelumbo nucifera* stamens," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 33, no. 2, pp. 267–272, 2010.

H. Zheng, M. B. H. Youdim, and M. Fridkin, "Site-activated chelators targeting acetylcholinesterase and monoamine oxidase for Alzheimer's therapy," *ACS Chemical Biology*, vol. 5, no. 6, pp. 603–610, 2010.

Han Y.T., Choi G.I., Son D., Kim N.J., Yun H., Lee S., Chang D.J., Hong H.S., Kim H., Ha H.J., Kim Y.H., Park H.J., Lee J., Suh Y.G., 2012." Ligand-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 2- Aminopyrimidines, a Novel Series of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Inhibitors " *J. Med. Chem.*, 55 (21), 9120–9135.

Hashimoto K., Koike K., Shimizu E., Iyo M., 2005. "α7 Nicotinic Receptor Agonists as Potential Therapeutic Drugs for Schizophrenia" *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents*. 5. 171-184.

Hay Dvira, Israel Silman, Michal Harela, Terrone L Rosenberryc, Joel L.Sussman. (September 2010). Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chemico-Biological Interactions* Volume 187, Issues 1–3, 6, Pages 10-22.

Herrmann N., Chau SA., Kircanski I., Lanctôt K.L., 2011. “Current and Emerging Drug Treatment Options for Alzheimer’s Disease A Systematic Review” *Drugs* 71 (15): 2031-2065.

Hynd MR, Scott HL, Dodd PR (2004) Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* ;45(5):583-95

Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K ve arkadaşları (2004) Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* ;75(1):146–8.a

J. M. López-Arrieta and L. Schneider, “Metrifonate for Alzheimer's disease,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article ID CD003155, pp. 1–40, 2006.

Janevic MR, Connell CM (2001) Racial, ethnic, and cultural differences in the dementia caregiving experience: recent findings. *Gerontologist*; 41: 334-47.

Jason Weller, Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Project Administration, Resources, Software, Validation, Visualization, Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing^{1,2} and Andrew Budson, Formal Analysis, Project Administration, Resources, Supervision, Writing – Review & Editing. (Published online 2018 Jul 31.). Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment. Version 1. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1161.

JL Sussman, Department of Structural Biology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel.

Joel L.Sussman, Israel Silman. (October 1992). Acetylcholinesterase: structure and use as a model for specific cation—protein interactions. *Current Opinion in Structural Biology* Volume 2, Issue 5, Pages 721-729.

Kalapatapu RK, Neugroschl JA. Update on neuropsychiatric symptoms of dementia: evaluation and management. *Geriatrics.* 2009;64(4):20–6.

Karlawish JH, Casarett DJ (2001) The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience J Am Geriatr Soc. 2001 Aug;49(8):1066

Kim SY, Caine ED, Currier GW, et al. Assessing the competence of persons with Alzheimer's disease in providing informed consent for participation in research. Am J Psychiatry. 2001;158(5):712–7.

Kubinyi H (1993) QSAR: Hansch analysis and related approaches. In: Mannhold R, Krogsgaard L, Timmerman H (eds) Methods and principles in medicinal chemistry, vol 1. VCH Publishers, New York

Kurz A (1998) Benefit of drug treatments for patients with Alzheimer's Disease. Clinician, 16(5):7-13.

Lane C.A., Hardy J., Schott J.M., 2018. “Alzheimer's disease” Eur J Neurol. 25(1):59-70.

Li C., Götz J., 2017. “Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges” Nature Reviews Drug Discovery 16, 863–883.